(13)特幹協力保約に協力いた公開された国際出職

(19) 世界知的所有権機関 国際中務局



(10) 国際公開番号

(10) 国際公開番号 O 01/66733 A1

(43) 国際公開日 2001 年9 月13 日 (13.09.2001) (51) 国際特許分類: C12N IS	/13, C12Q 1/	1 () (T W(72) 発明者: および
--	--------------	---------	------------------

WO 01/00/33 AI	(22) 発明者: および (22) 独明者: および (23) 独田本山野 (42) (43)	(12) 2894日/日曜人 (不回についてのか): 中川原兵 (NAK-AGANARA, AGANER): [12/16]: 〒260-0801 千銭原千銭市中央(「田文甲KAC) 主催電 X 1・2 2 1-10 1-11 1-11 1-11 1-11 1-11 1-11 1	(JP).
-	83	<u>@</u>	
(constant)	C12N 15/12, C12Q 1/68	PCT/JP01/01631	2001年3月2日(02.03.2001)

日本語	日本語	2000年3月7日(07.03.2000) JP 2000年5月12日(12.05.2000) JP
(25) 国際出願の言語:	(26) 国際公開の言語:) 優先権データ: 特題2000-159195 特題2000-140387
(3)	(30)	(30)

(22) 国際出風日:

(74) 代理人: 長谷川芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒104-0061 莫克都中央区鐵座二丁目6番12号 大倉本館 創美国際特許法律等務所 Tokyo (1P)	(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KC, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MZ, MZ, NO, RZ, PT, RO, RV, RS, SS, SS, SS, SS, SS, SS, SS, SS, SS
5	(8)

指定国 (広境): ARIPO 特許 (GH, GM, KB, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 Ē

(CHIBA-PREFECTURE) [JPJ/P]; 〒260-8667 千葉県 千葉市中央区市場町1番1号 Chiba (JP), 久北契築株式 会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) (IPJ/P]; 〒841-0017 佐賀県島橋市田代大自町408 Sags

(71) 出願人(米国を除く会ての指定国について): 千葉県

(\$4) Title: NUCLEIC ACID SEQUENCES SHOWING ENHANCED EXPRESSION IN BENIGN NEUROBLASTOMA COM. Pared With Acritical Human Neuroblastoma

(34) 発明の名称: 予後良好及び不良なとト神経芽細胞腫との比較において、予後良好なとト神経芽細胞臓で発現が増殖していることを特徴とする核酸配列

expression in benign human neuroblastoma compared with in acritical human neuroblastoma and having a sequence selected from among the group consisting of the nucleic acid sequences represented by SEQ ID NOS: 1 to 104 in Sequence Listing; nucleic acids complementary with the above nucleic acids, fragments of these nucleic acids; use thereof as a probe or a primer, and diagnosis of (57) Abstract: Nucleic acids originating in a gene which is expressed in human neuroblastoma, characterized by showing enhanced the prognosis of human neuroblastoma with the use of any of the same.

(37) 財売

ヒト神経芽細胞盟において発現する遺伝子に由来する核酸であって、特に予後 良好及び不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後良好なヒト神経芽細胞 頭で発現が増強していることを特徴とし、かつ配列表の配列番号1ないし104 に記載の核酸配列からなる群より選ばれる1つの配列からなることを特徴とする 核酸またはそれに相補的な核酸、およびそれら核酸の断片、並びにそれらのプロ ーブ或いはブライマーとしての使用、さらにそれらのいずれかを用いるヒト神経

芽細胞盟の予後の診断が開示される

EEL99/10 OM

WO 01/66733 A1

2文字コード及び他の結婚については、、放為免亡される 色PCTがゼットの参照に掲載されている「コードと結婚 のガイダンスノート」を参照。

场付公园者型: 一四段简单组合者

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAP! 特件 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

PCT/JP01/01631

WO 01/66733

PCT/JP01/01631

明新會

予後良好及び不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後良好なヒト神経芽 ご問題で発現が増強していることを特徴とする核酸配列

技術分野

10

本発明は、とト神経芽細胞腫において発現する遺伝子に由来する核酸類に関する。さらに詳しくは、本発明は、予後良好なヒト神経芽細胞腫と、予後不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後良好なヒト神経芽細胞腫で発現が増強されている遺伝子に由来する核酸およびその断片、並びにヒト神経芽細胞腫の予後の診断へのその用途に関する。

背异技術

10

個々の間項にはそれぞれの個性があり、発癌の基本的な原理は同じであっても、その生物学的特性は必ずしも同じではない。近年、癌の分子生物学や分子遺伝学が急速に進歩し、発癌やいわゆる腫瘍細胞のバイオロジーが遺伝子レベルで説明できるようになってきた。

15

(神経芽細胞顯)

15

神経芽細胞顕は、末梢交感神経系細胞に由来する交感神経節細胞と副腎髄質細胞に発生する小児癌である。この交感神経系細胞は、発生初期の神経境細胞が腹側へ遊走し、いわいる交感神経節が形成される場所で分化成熟したものである。その一部の細胞は、さらに副腎部へ遊走し、先に形成されつつある副腎皮質を質強して髄質部に違し、そこで髄質を形成する。神経堤細胞は、ほかの末梢神経細胞の起源ともなっており、後根神経節(知覚神経)、皮膚の色素細胞、甲状腺の細胞、肺細胞の一部、腸管神経節細胞などへ分化する。

8

(神経芽細胞腫の予後)

25

神経芽細胞顕は多彩な臨床像を示すことが特徴である(中川原:神経芽腫の発生とその分子機構 小児内科 30,143, 1998)。例えば、1歳未満で

25

発症する神経芽細胞臓は、非常に予後が良く、大部分が分化や細胞死を起こして自然退縮する。現在、広く異施されている生後6か月時の尿のマススクリーニングで陽性となる神経芽細胞腫の多くは、この自然退縮を起こしやすいものに属する。一方、1歳以上で発症する神経芽細胞腫は、悪性度が高く、多くの場合、患児を死に至らしめる。1歳以上の悪性度の高い神経芽細胞腫は、体細胞突然変異(Somatic mutation)が起こり、モノクローナルであるのに対し、自然退縮する神経芽細胞腫では、生殖細胞突然変異(Bermline mutation)のみの遺伝子変異でとどまっているとの仮説もある。Knudson AG等:Regression of neuroblastoma

20

IV-S:A genetic hypothesis. N Engl Med 302, 1254 (1980)を参照。

12

神経芽細胞腫の予後診断を可能にする脳癌マーカー)

th factor:NGF)の高級和性レセブターであるTrkAの発現が分 作と絶脑死の制御に磔くかかむっていることが明らかとなってきた。Nakag neuroblas (19 な神経芽細胞腫ではTrkAの発現が捲しく高く、これからのシグナルが齟瘍組 98)を参照。Trkは膜圓過型レセブターでもあり、Trk-A、B、Cの3 **つが主なものである。これらTrkファミリー・レセブターは、中枢神経および末** 梢神経系において、特異的な神経細胞の分化と生存維持に肌要な役割を果たして いる。中川原等:神経芽細胞腫におけるニューロトロフィン受容体の発現と予後 **小児外科 29:425-432,1997を参照。ところで、順鏸細胞の生存** や分化は、TrkチロシンキナーゼやRetチロシンキナーゼからのシグナルで 則御されている。なかでも、TrkAレセブターの役割は最も重要で、予後良好 **もの生存・分化、または細胞死(アポトーシス)を強く制御している。一方、** toma, Med Pediatr Oncol, 31, 113 最近の分子生物学的研究の進展により、神経成長因子(nerve story and awara A., The NGF

PCT/JP01/01631

01631

WO 01/66733

PCT/JP01/01631

後不良な神経芽細胞腫では、TrkAの発現が著しく抑えられており、これに代わってTrkB或いはRetからのシグナルが生存の促進という形で腫瘍の進展を助長している。

また、神経の癌遺伝子であるN-my cの増幅が神経芽細胞腫の予後に関連していることも明らかになってきた。中川原:脳・神経闘瘍の多段階発癌,Molecular Medicine,364,366 (1999)を参照。この遺伝子は神経芽細胞腫で初めてクローニングされたが、正常細胞や予後良好な神経芽細胞腫では通常1倍体当たり1つしか存在しないのに対し、予後不良の神経芽細胞腫においては数十倍に増幅されているのが見つかった。このようにN-my cの増幅は、腫瘍の進行度に深く関係している。

10

しかしながら、現在までに、神経芽細胞腫に発現されている癌遺伝子は、N-my c以外知られておらず、その予後の良不良に関する遺伝子情報に関しても、N-my cとTrKA以外はほとんど知られていなかった。

2

発明の開示

12

本発明は、かかる事情に鑑みてなされたものであり、神経芽細胞腫において発現する遺伝子の情報を明らかにし、さらに予後の良不良に関係する前記遺伝子の情報をも明らかにし、それらの遺伝子情報に基づいて、神経芽細胞腫の予後の良不良に関する診断を可能とすることを目的とする。

本発明者は上記目的に従い、鋭意研究を重ねた結果、ヒト神経芽細胞踵の予後を検定し、予後良好および予後不良の臨床組織の各々から。DNAライブラリーを作製することに成功した。これらの2種類の。DNAライブラリーから各々約2400クローンをクローニングし、神経芽細胞腫の予後の良悪によって分類した。

2

また、本発明者は、前記クローニングされた遺伝子の部分または全長をシークェンシングし、さらにホモロジー検索を行って、適当な遺伝子を選出した。

上記のように分類した遺伝子群を前記週出した遺伝子に

さらに、本発明者は、

25

着目して比較すると、かなりの数の遺伝子において、神経芽細胞間の予役良好な 臨床組織でのみ発現が増強していることを見いだした。 かかる知見に基づき、本発明者は、ヒト神経芽細胞間の予後良好な臨床組織でのみ発現が増強している遺伝子を検出およびクローニングするための遺伝子桁報(核酸配列情報等)を提供することを可能とした。さらに、前記核酸配列情報に基づき、予後同定の方法およびそのために使用可能な皿යマーカーを設計することを可能とし、本発明を完成した。

2

すなわち本発明は、下記1~8に記載の核酸または核酸断片を提供する。さらに、本発明は、下記9~11に記載の該核酸または核酸断片の用途を提供する。

1. ヒト神経芽細胞間において発現する遺伝子に由来する核酸であって、配列投の配列番号1ないし104に配敏の核酸配列からなる群より週ばれる1つの配列からなることを特徴とする核酸、またはそれに相補的な核酸。

2

- 2. 前記核酸がDNAであることを特徴とする上記1に記載の核酸。
- 3. 予後良好なとト神経芽細胞腫と、予後不良なとト神経芽細胞腫との比較において、予後良好なとト神経芽細胞腫で発現が増強されている遺伝子に効来し、配列表の配列番号1ないし104に配轍の核酸配列からなる群より選ばれる1つの配列からなることを特徴とする核酸、またはそれに相補的な核酸。

- 4. 前記核酸がDNAであることを特徴とする上記3に記載の核酸。
- 5. 上記1~4のいずれか1つに記載の核酸の断片。
- 20 6.上記1~4のいずれか1つに記観の核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする、単離された核酸。
- 7. 前記核酸がDNAであることを特徴とする上記6に記載の単雄された核酸。
- 3. 上記7に記載の核酸からなることを特徴とするPCRプライマ-
- 9. 上記3に記載の核酸をヒト神経芽細胞腫の臨床組織から検出することを特徴
- 25 とする、ヒト神経芽細胞腫の予後の診断方法。
- 10. 上記8に記載のPCRブライマーの一組を含むことを特徴とするヒト神経

WO 01/66733

芽細胞腫の予後の診断用キット。

従って、上記の好ましい核酸は、予後良好なヒト神経芽細胞皿と、予後不良なヒト神経芽細胞皿との比較において、予後良好なヒト神経芽細胞皿でのみ発現が増強されている遺伝子に由来するものであり、該核酸の配列に関する情報はヒト神経芽細胞腫の予後の診断を可能にすることを特徴とする。

図面の簡単な説明

図1は、予後良好・不良とト神経芽細胞腫での遺伝子発現量を半定量的PCRで調べた結果、予後良好なとト神経芽細胞腫での発現の増強が認められた遺伝子の一例(核酸配列nbla-00.106からの結果)を示す電気泳動写真に対応する図である。図中、レーン1~16は、予後良好なとト神経芽細胞腫の臨床組織の試料である。一方、レーン17~32は、予後不良なとト神経芽細胞腫の臨床組織の試料である。一方、レーン17~32は、予後不良なとト神経芽細胞腫の臨床組無銀統の試料である。

9

図2は、予後良好・不良とト神経芽細胞腫での遺伝子発現畳を半定量的PCRで闘へた結果、予後良好なとト神経芽細胞腫での発現の増強が認められた遺伝子の別の例(核酸配列nbla-00219からの結果)を示す電気泳動写真に対応する図である。図中、レーン1~16は、予後良好なとト神経芽細胞腫の臨床組織の試料である。一方、レーン17~32は、予後不良なとト神経芽細胞腫の臨床臨床組織の試料である。

12

図3は、予後良好・不良とト神経芽細胞腫での遺伝子発現量を半定量的PCRで調べた結果、予後良好なとト神経芽細胞腫での発現の増強が認められた遺伝子のさらに別の例(核酸配列nb1a-03145からの結果)を示す電気泳動写真に対応する図である。図中、レーン1~16は、予後良好なヒト神経芽細胞腫の臨床組織の試料である。一方、レーン17~32は、予後不良なヒト神経芽細胞腫胞腫の臨床組織の試料である。一方、レーン17~32は、予後不良なヒト神経芽細胞腫

<u>۾</u>

20

図4は、細胞周期特異的な遺伝子発現を半定量的PCRで調べた結果、該発現が認められた遺伝子の一例(核酸配列nbla-00100からの結果)を示す

22

25

電気泳動写真に対応する図である。図中、レーン1は、無処型HeLa値胞(60~10%コンフルエント)である。レーン2は、400μMのmimosineで18時間処型し、65%がG1期の状態のHeLa細胞である。レーン3は、2mMのthymidineで20時間処理し、100%がS期の状態のHeLa細胞である。レーン3は、a細胞である。レーン4は、0.6μg/mlのNocodazoleで18時間処理し、85%がG2/M期の状態のHeLa細胞である。

発明を実施するための最良な形態

D

以下、本発明に係るとト神経芽細胞腫に発現する遺伝子(以下、「本発明に係る遺伝子」という)に由来する核酸およびそれに関連する核酸断片について(以下、「本発明の核酸」および「本発明の核酸断片」というが、特に核酸とその断片を区別して、記載する必要のないとき、それらを集合的に「本発明の核酸」ともいう)、本発明の好適な実施の形態を参照して、詳細に説明する。

2

本発明の核酸は、上述のごとく本発明に係る遺伝子に由来するものであり、骸 遺伝子を構成するか或いは核遺伝子からインピポまたはインピトロの過程によっ て得られる。そこで、本明細瞥で使用する「核酸」という用語は、例えばDNA またはRNA、或いはそれから誘導された活性なDNAまたはRNAであるポリ ヌクレオチドを指し、好ましくは、DNAまたはRNAを意味する。特に好まし い核酸は、本明細聾中に開示されるヒトcDNA配列と同一か、または相補的な 配列を有する。

15

また、本明細音で使用する「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」 という用語は、2つの核酸(または断片)が、サムブルックら (Sambrook, J.)の「大腸菌におけるクローン選伝子の発現 (Expression of cloned genes in E. coli), Molecula r Cloning: A Laboratory Manual (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA, 9. 47-9. 62および11. 45-11. 61に

WO 01/66733

記載されたハイブリダイゼーション条件下で、相互にハイブリダイズすることを意味する。

より具体的には、前記「ストリンジェントな条件」とは、約45℃において6.0×SSCでハイブリダイゼーションを行った後に、50℃において2.0×SSCで洗浄することを指す。ストリンジェンシーの選択のため、洗浄工程における塩濃度を、例えば低ストリンジェンシーとしての約2.0×SSC、50℃か5、高ストリンジェンシーとしての約0.2×SSC、50℃まで選択すること、が6、高ストリンジェンシー条件の結びを低ストリンジェンシー条件の超温、約22℃から、高ストリンジェンシー条件の約65℃まで増大させることもできる。

また、本明細醬で使用する「単雌された核酸」という用語は、組換えDNA技術により作成された場合は細胞物質、培養培地を実質的に含有せず、化学合成された場合には前駆体化学物質またはその他の化学物質を実質的に含まない、核酸またはポリヌクレオチドを指す。

2

また、本明細魯で使用する「予後良好」とは、ヒト神経芽細胞腫のうち、腫瘍が限局して存在するか、または退縮や良性の交感神経節細胞腫になった状態を指し、これはNーmycその他の腫瘍マーカー(TrkA、染色体異常等)から判断して、悪性度が低いと医師によって判断される。本発明の好適な実施の形態では、病期1または2、発症年齢が1歳未満、手術後5年以上再発なく生存し、臨床組織中にNーmycの増幅が認められない症例を予後良好としたが、このような特定の例には限定されない。また、本明細魯で使用する「予後不良」とは、ヒト神経芽細胞腫のうち、腫瘍の進行が認められる状態を指し、これはNーmycその他の腫瘍マーカーから判断して、悪性度が高いと医師によって判断される。本発明の好適な実施の形態では、病期4、発症年齢が1歳以上、手術後3年以内に死亡、臨床組織中にNーmycの増幅が認められた症例を予後不良としたが、このような特定の例には限定されない。

20

20

神経芽細胞腫は、ヒトでは2種類しか知られていない神経細胞そのものの腫瘍

25

の1つであり、そこで発現している遺伝子を解析することは、神経細胞のパイオロジーを理解する上で非常に有用な知見をもたらすものと考えられる。すなわち、脳や末梢神経から、部位特異的な均質な組織を得ることは極めて困難で、専兵上不可能である。一方、神経芽細胞腫は、末梢交感神経細胞に由来するほぼ均一な神経細胞集団(腫瘍化してはいるが)から成り、均質に発現している神経関連遺伝子が得られる可能性が高い。また、神経芽細胞腫は癌であるため、神経発生の未熟な段階で発現している重要な遺伝子が多いことも特徴として挙げられる。

S

さらに、神経芽細胞脂は、予後の良好なものと予後の不良なものとが臨床的、 生物学的にはっきり区別される。予後良好な神経芽細胞腫の癌細胞は、増殖遊度 が極めて遅く、ある時点から自然退縮を始めることが特徴である。これまでの知 見から、この自然退縮では、神経細胞の分化およびアボトーシス(神経細胞死) が起こっており、正常神経細胞の成熟段階で起こる分化とプログラム細胞死と非 常によく似た現象であることが分かってきた。従って、この間瘍で発現している 遺伝子を解析することによって、神経の分化やアボトーシスに関連した重要な遺 伝子情報を入手できる可能性が極めて高い。

19

予後不良な神経芽細胞皿は、明らかに悪性増殖を続ける癌細胞からなる肌瘍である。従って、神経細胞の増殖に関連した重要な遺伝子や、未分化な神経細胞で発現している遺伝子が多数存在する可能性が高い。すなわち、予後良好な神経芽細胞皿で発現している遺伝子のグロファイルとは全く異なる遺伝子情報を入手できる可能性が極めて高い。

2

12

一般的に神経細胞は、他の職器由来の細胞と比較して、発現している遺伝子の 種類が多いと言われている。神経芽細胞脂の細胞株(セルライン)は、予後不貞 の臨床組織由来であり、腫瘍化に伴い遺伝子発現のプロファイルが正常神経細胞 と大きく変化しているものと考えられる。 また、神経芽細胞腫は小児由来の腫瘍であることが1つの特徴であり、後天的な因子の影響が非常に少ない可能性が高く、癌発生のメカニズムの解析とともに

PCT/JP01/01631

PCT/JP01/01631

WO 01/66733

発生学的な情報を入手できる可能性が高いことも予想される。さらに驚くべきこ とには、本発明の核酸の中に、ある特定の細胞周期にのみ発現が増強する遺伝子 に由来する核酸が含まれており、このことからも癌発生のメカニズムの解析およ び発生、分化に関する非常に有用な遺伝子情報を入手できる可能性が高いことが 予想される。

'n

蟄である本発明の核酸は、ヒト神経芽細胞腫の臨床組織より得られ、配列表の配 上記のような特徴を有し、有用な遺伝子情報を入手できる遺伝子に由来する核 別番号1ないし104に記載の核酸配列のうちのいずれか1つ、またはその核酸 配列の一部を有する。

20

さらに、ヒト神経芽細胞腫の予後良好なものと、不良なものとの臨床組織にお ける本発明に係る遺伝子の発現量を比較した結果、配列番号1ないし104に記 いた。従って、配列番号1ないし104に記載の核酸配列は、上記の有用な遠伝 子情報以外に、それらの核酸配列のいずれかを有する核酸 (DNAまたはRNA) ずなわち、これらの遺伝子は、予後良好なヒト神経芽細胞腫で発現が増強されて を検出することによって神経芽細胞腫の良不良を診断する腫瘍マーカーの情報と **取の各核酸配列に対応する遺伝子の全てにおいて非常に顕著な差が認められた。** しても利用可能である。

15

すなわち、本発明は、ヒト神経芽細胞腫およびそれに関連する様々な遺伝子情 報を以下の手段によりうることを可能とする。

(1) ハイブリダイゼーションに用いるプローブ

2

ダイゼーションのブローブとして使用することによって、ヒト神経芽細胞腫で発 **現している遺伝子を検出することが可能である。さらに、本発明の核酸またはそ の断片をハイブリダイゼーションのブローブとして使用し、様々な腫瘍、正常組** 本発明の1つの実施の形態に従えば、本発明の核酸またはその断片をハイブリ **鎖における遺伝子発現を闘べることによって、鼓遺伝子発現の分布を同定するこ** とも可能である。

25

本発明の核酸またはその断片をハイブリダイゼーションのプローブとして使用 特に限定はない。好適な ション、コロニーハイブリダイゼーション、ドットハイブリダイゼーション、F situ hybridization (ISH), DNAチップ **ナザンこイ アリダイ ボー** hybridization (FI ハイブリダイゼーション法自身については、 ノザンハイブリダイゼーション、 luorescence in situ マイクロアレイ法、毎が挙げられる。 方法として、例えば、 SH), in

Ł

前記ハイブリダイゼーションの1つの応用例として、本発明の核酸またはその 断片をノザンハイブリダイゼーションのブローブとして用い、 検定したい試料中 においてmRNAの長さを測定することや、遊伝子発現を定畳的に検出すること が可能である。

2

また別の応用例として、本発明の核酸またはその断片をサザンハイブリダイゼ ーションのブローブとして用い、検定したい試料のゲノムDNA中、餀DNA配 列の有無を検出することが可能である。 さらに別の応用例として、本発明の核酸またはその断片をFISH法のブロー ブとして用い、遺伝子の染色体上の位置を同定することも可能である。

15

さらに別の応用例として、本発明の核酸またはその断片をISH法のブローブ として用い、遺伝子の発現の組織分布を同定することも可能である。 本発明の核酸またはその断片をハイブリダイゼーション用ブローブとして使用 する場合、少なくとも40個の核酸残基長が必要であり、本発明の核酸またはそ の断片のうち、40個以上の連続した残基があるものが好ましく用いられる。 らに好ましくは、60個以上の残基を有するものが用いられる。

20

当業者にとって、上記各種のハイブリダイゼーションにおける核酸プローブ技 るポリヌクレオチドとの適当なハイブリダイズ条件は容易に決定することができ 組々の長さを含むプローブに対し至適なハイブリダイズ条件を得るためのか 法は周知であり、例えば、個々の長さの本発明に係る核酸プローブと、目的とす

25

WO 01/66733

かる操作は、当業者では周知であり、例えばサンブルックら、Molecula r Cloning:A Laboratory Manual(前掲)を参照 して、行えばよい。

検出可能な標識は、目視によって、または機器を用いるかのいずれかによって検 出され得るいかなる種類、元素または化合物であってもよい。通常使用される検 出可能な標識としては、放射性同位元素、アビジンまたはピオチン、蛍光物質(F **累、金コロイド複合体等などの標識手段を使用したハイブリダイゼーションの後** ^{ti5}Ⅰ、³H、³⁵S等である。また、ピオチン標識ヌクレオチドは、ニックトランス **ビオチン標識されたプローブは、アビジン/ストレブトアビジン、蛍光標識、酵** 険出される。また、本発明に係るプローブは、タンパク質と結合させることによ って協識されてもよい。その目的で、例えば放射性または蛍光ヒストンー本鎖結 好ましくは、本発明に係るブローブは、容易に検出されるように標識される。 レーション、化学的または酵素的手段によって、核酸に組み込むことができる。 合タンパク質が使用される。

2

(2) PCRに用いるプライマー

2

目的遺伝子(例えば、本発明に係る遺伝子)を検出するには上記のハイブリダ Chain Reac tion(PCR)法を用いることにより可能である。例えば、検定したい臨床 g:A Laboratory Manual(前掲)、および遺伝子病入門(高 イゼーション法の他に、本発明の核酸またはその断片に含まれる任意の核酸(D 組織試料からmRNAを抽出し、RT-PCR法により遺伝子発現を半定量的に 例定することが可能である。このような方法は、当業者にとって周知の方法に従 って行われるが、例えば、サンブルックら、Molecular Clonin NA) 配列をプライマーとして、Polymerase 久史麿猫:南江堂)が参照される。

20

本発明の核酸またはその断片をPCR用プライマーとして使用する場合、10

25

プライマー配列中のG C含量が40ないし60%のものが好ましい。さらに、増 かの
に
な
中 幅に用いる2つのブライマー間のTm値に登がないことが留まれる。また、ブラ イマーの3、末端でアニールセゴ、プライマー内で2次格油をとらないことも超 ないし60個の核酸残基長が必要であり、本発明の核酸またはその断片のうち、 しくは、15ないし30個の残基を有するものが用いられる。また一般的には、 10ないし60個の連続した残基があるものが好ましく用いられる。

3

40

(3) 遺伝子のスクリーニング

本発明の核酸またはその断片を上記のようにハイブリダイゼーションのプローブ、 本発明の核酸またはその断片を使用することによって、様々な組織や細胞で発 現している目的遺伝子の発現分布を検出することが可能である。これは例えば、 またはPCRのブライマーとして使用することによって、可能となる。

2

DNAチップ、マイクロアレイ等を用いても目的遺伝子の発現分布を検 出することが可能である。すなわち、本発明の核酸またはその断片を直接、前配 アレイ上に張り付けことが出来る。そのため高精度分注機でかかる核酸 等(DNA)を基板にスポットする方法が知られている(例えば、米国特許第5 807522号を参照)。そこに被検体試料から抽出したmRNAを蛍光物質など で標識し、ハイブリダイズさせ、遺伝子がどの様な組織の細胞で高発現している かを解析することが可能である。またチップ、アレイ上に張り付けるDNAは、

12

本発明の核酸またはその断片をプローブとして用いたPCRの反応遊物であって もよい。別法として、本発明の核酸片(DNA断片)を基板上で直接合成してD NAチップもしくはアレイとすることもできる(例えば、米国特許第54241 86号を参照)。

20

(4) 遺伝子のクローニング

22

本発明の核酸またはその断片を使用することによってヒト神経芽細胞皿におい て発現している遺伝子をクローニングすることが可能である。例えば、本発明の

WO 01/66733

核酸またはその断片をノザンハイブリダイゼーションまたはコロニーハイブリダイゼーションのブローブ、或いはPCRのブライマーとして使用し、本発明の核酸またはその断片を含む遺伝子をクローニングすることが可能である。このようなクローニングの対象となる遺伝子としては、特に予後良好な神経芽細胞腫と予後不良な神経芽細胞腫との間で発現盘に差がある遺伝子、他の組織や癌細胞での発現様式とは異なって発現している遺伝子、細胞周期依存的に発現している遺伝子、神経分化に伴って誘導される遺伝子、細胞周期依存的に発現している遺伝子、神経分化に伴って誘導される遺伝子、癌遺伝子または癌抑制遺伝子によって発現が制御される遺伝子等適適伝子、癌遺伝子または癌抑制遺伝子によって発現が制御される遺伝子等が挙げられる。クローニングは、通常の遺伝子によって発現が制御される遺伝子等が挙げられる。クローニングは、通常の遺伝子によって発力を高かがる個々ではい、本発明の核酸(DNA)またはその断片を適当なブラスミド、バクテリオファージに組み込み、発現ベクターを構築し、これを宿主細胞に導入して形質転換(導入)し、形質転換体を培養することによって行われる。かかる個々の操作は、例えば、サンブルックら、Molecular Cloning:ALaboratory Manual (前掲)その他、周知の文献に詳述され

20

(5) 闘瘍の予後同定の方法およびそのために使用可能な闘瘍マーカー

なころ。

2

上述のように本発明の核酸に関連する遺伝子は、予後良好なヒト神経芽細胞腫で発現が増強されていた。そこで、本発明の核酸(DNA)またはその断片をハイブリダイゼーションのブローブ或いはPCRのブライマーとして使用し、被験者から採取した、臨床組織を含む試料中で、前記遺伝子の発現の増強の有無を調べることにより予後の同定が行える。遺伝子の検出方法としては、前述のノーザンブロットハイブリダイゼーション法、インサイチュハイブリダイゼーション法、およびRTーPCR法等が挙げられる。

20

ハイブリダイゼーション法を用いるとき、試料中で前記プローブとハイブリダイズする核酸の量が増強する場合、予後が良好であると診断できる。また、RTーPCR法を用いるとき、試料からmRNAを抽出し、これをDNAに逆転写して、前記プライマーにより増幅し、遺伝子発現を半定量的に測定する。このよう

22

にして遺伝子発現の増強が認められる場合、予後が良好であると診断できる。この特定の診断目的のためには、核プライマーを必須成分として一組含有する診断用キットを用いることが好ましい。核診断用キットは、プライマー成分以外に、PCR用の緩衝液、洗冷液、および酵素等の公知の成分を含む。

(6) アンチセンスオリゴヌクレオチド

ŝ

2

誘導体をも包含する。このような誘導体は、公知のアンチセンス技術を用いて、 合成することができる。

15

mRNAの翻訳開始コドン付近、リポソーム結合部位、キャッピング部位、スプライス部位の配列に相補的な配列を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドは、該RNAの合成を阻止することができ、特に遺伝子の発現抑制効果が高い。従って、本発明は、かかるアンチセンスオリゴヌクレオチドを好適に包含する。

(7) 遺伝子治療

20

本発明の別の実施の形態に従えば、遺伝子治療に用いられる治療用遺伝子をコードする核酸配列が提供される。そこで、本発明の核酸を遺伝子道機に使用されるペクターに導入して、任意の発現プロモーターにより導入遺伝子(本発明に係る遺伝子)を発現させ、例えば癌の遺伝子治療に用いることができる。

1. ベグター

WO 01/66733

導入されうるウイルスペクターは、DNAまたはRNAウイルスをもとに作製 できる。MoMLVベクター、ヘルベスウイルスベクター、アデノウイルスベク センダイウイラスペ クター等のいかなるウイルスペクターであってもよい。また、ウイルスペクター の構成タンパク質群のうち1つ以上を、異種ウイルスの構成タンパク質に置換す る、もしくは、遺伝子情報を構成する核酸配列のうち一部を異種ウイルスの核酸 stomatitis Virus:VSV) Ø 例えば、HIVの外皮タンパク質であるEnvタンパク質を、小水痘性口内炎ウ **外皮タンパク質であるVSV-Gタンパク質に置換したシュードタイプウイルス** 3 - (1996)]。さらに、治療効果を持つウイルスであれば、ヒト以外の宿主 域を持つウイルスもウイルスベクターとして使用可能である。ウイルス以外のベ カチオン脂質複 センダイウイルスリポソーム、ポリカチオンを主鎖とする高分子キャリア 配列に置換する、シュードタイプ型のウイルスペクターも本発明に使用できる。 -- 等が使用可能である。さらに遺伝子導入系としてはエレクトロポレーション、 ペクターが挙げられる[Naldini L等:Science 272 クターとしてはリン酸カルシウムと核酸の複合体、リポソーム、 SIVベクター、 ター、AAVベクター、HIVベクター、 イルス (Vesicular 遺伝子鋭等も使用可能である。

10

2. 発現プロモーター

20

15

さらに、治療用遺伝子に用いられる発現カセットは、標的細胞内で遺伝子を発 現させることができるものであれば、特に制限されることなくいかなるものでも 用いることができる。当業者はそのような発現カセットを容易に選択することが できる。好ましくは、動物由来の細胞内で遠伝子発現が可能な発現カセットであ り、より好ましくは、哺乳類由来の細胞内で遺伝子発現が可能な発現力セットで あり、特に好ましくは、ヒト由来の細胞内で遺伝子発現が可能な発現カセットで ある。発現カセットに用いられる遺伝子プロモーターは、例えばアデノウイルス、 サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、シミアンウイルス40、

22

肉躍ウイルス、単純ヘアペスウイルス、マウス白血椋ウイルス、シンピスウイル モーター、アルブミン、SRa、熱ショック蛋白、エロンゲーション因子等の哺 J C ウイルス、パルポウイルスB 19、ポリオウイルス等のウイルス由来のプロ ス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、パピローマウイ ルス、ヒトT御胞白血여ウイルス、インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス、 乳類由来のプロモーター、CAGプロモーター等のキメラ型プロモーター、テ ラサイクリン、ステロイド等によって発現が誘導されるプロモーターを含む。

S

以下、本発明により見いだされた予後良好なヒト神経芽細胞囮において発現が 曽強する遺伝子群について、奥施例に即してさらに詳しく説明するが、本発明の

技術的範囲はこれらの例に限定されるものではない。 10

実施例)

|製造例1) ヒト神経芽細胞腫からのcDNAライブラリーの構築

. 試料入手

ヒト神経芽細胞腫の臨床組織試料を手術摘出直後に踋無菌的に凍結し、その後

-80℃に保存した。 15

2. 予後良好な試料の選別

1で得られた試料について予後の検定を以下の指標をもとに行った。

予後良好:

予後不良: 宛期4

病期1または2

発症年齢が1歳未満

ಜ

発症年齢が1歳以上

手術後5年以上再発なく生存 N-mycの増幅なし

·N-myc増幅あり

手術後3年以内に死亡

上記2つの試料において、N-myc増幅は下記のようにして確認した。

上記1で得られた試料を剃刀で細かく切断し、5mlのTENバッファー (5

aC1)を加えよくホモジナイズした。この混合液に750μ1のSDS(10%)、 Z EDTA/100mM 0mM Tris-HCL(pH=8.0)/1mM

PCT/JP01/01631

WO 01/66733

125*µ*1のproteinase K(20mg/ml)を加え、軽く温和し、50℃で8時間放置した。その後、フェノール・クロロホルム処理を行い、最後にエタノール沈殿により、ゲノムDNAを精製した。5 μgの得られたゲノムDNAを制限酵素EcoRI(NEB社製)で完全に消化し、N-mycのプロープを用いてサザンハイブリダイゼーションによりN-myc増幅を調べた。

3. 予後良好なヒト神経芽細胞順の臨床組織からmRNAの調製

10

上記2において予後良好であると判定されたとト神経芽細胞頭の臨床組織2~3gをTotal RNA Extraction Kit (QIGEN社製)用いて処理し、トータルRNAを抽出した。抽出したトータルRNAを、オリゴdTセルロースカラム(Collaborative社製)を用いて、polyA構造を有するmRNAのブールを精製した。

10

2

4. mRNAの脱リン酸化

12

5.脱リン酸化mRNAの脱キャップ処理

2

上記4において調製した脱リン酸化mRNAのブールの全量を75.3 μ1の0.1%DEPCを含む蒸留減菌水に溶解させ、20 μ1の5 x T A P バッファー [酢酸ナトリウム (250 mM、p H=5.5) /メルカプトエタノール (50 mM)、E D T A (5 mM、p H=8.0))、2.7 μ1のR Nasin (40

22

unit/ μ 1)、 2μ 1のTAP (Tobacco acid pyrophosphatase:20unit/ μ 1)]を加えた。この混合液を37でで1時間反応させ、脱リン酸化mRNAの5' 末端の脱キャップ処理を行った。この協、キャップ構造を持たない不完全長の脱リン酸化mRNAは脱キャップ処理されず5' 末端は脱リン酸化された状態に留まる。20後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿により、脱キャップmRNAのブールを精製した。

オリゴキャップmRNAの駒製

S

-AGCAUCGAGUCGGCCUUGGCCUACUGG-3':100ng μ l), 10 μ l010xligationN ν 7 ν -[Tris-HCl (5 00mM、pH=7.0) /メルカブトエタノール (100mM)]、10μ1の 5410 RNasin(40unit/ μ 1),10 μ 10T4 RNA ligase(2 5 u n i t / μ 1:宝溜造社製)、5 0 μ 1のポリエチレングリコール (5 0 % w ✓v、PEG8000:シグマ社製)を加えた。この混合液を20℃で3時間反 ーオリゴRNAを連結した。この キャップ構造を持たない不完全長の脱リン酸化mRNAは、5'ーオリゴR N A が連結されない。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿 上記5において髑製した脱キャップmRNAのブールの全畳を1141の0. %DEPCを含む茶留域菌水に溶解させ、4μ1の5′ーオリゴRNA (5 7 塩化マグネシウム (50mM)、2.5 μ1のATP (24mM)、 により、オリゴキャップmRNAのブールを植製した。 あみせ、脱キャップmKNAの5,未結に5,

12

7. オリゴキャップmRNAからのDNA除去

20

上記6 において調製したオリゴキャップmRNAのプールを $70.3\mu100.1\%$ DEP Cを含む蒸留滅菌水に溶解させ、 $4\mu10$ TrisーHC1 (1M、pH=7.0)、5.0 $\mu10$ DTT (0.1M)、 $16\mu10$ 塩化マグネシウム (50mM)、2.7 $\mu10$ RNasin (40unit/ $\mu1$)、 $2\mu10$ DN asel (50mM)、2.7 $\mu10$ RNasin (40unit/ $\mu1$)、 $2\mu10$ DN

0 分間反応させ、余分なDNAを分解した。その後、フェノール・クロロホルム 処理、エタノール沈殿、カラム精製(S-400HR:ファルマシアバイオテ ク社製)により、DNA(-)オリゴキャッブmRNAのブールを精製した。

c D N A の調製 8. 1st strand

10

上記7において鯛製したDNA (-) オリゴキャップmRNAのプールをSu ы 6 II (ライフテックオリエンタル社製キット)を用いて cDNAのブールを得た。DNA (-) オリ 9 ゴキャップmRNAのブールを21µ1の城菌蒸留水に溶解させ、10µ1の1 TTTTT-3'), 2. 0μ l θ RNasin (40unit $/\mu$ l), 2μ l θ CGGCTGAAGACGGCCTATGTGGGCCTTTTTTTTTTTT その後、フェノール・ Strandパッファー (キット付属品)、8 μ1のdNTP mix (5mM、キット付属品)、6μIのDTT (0.1M、キット付属品)、 クロロホルム処理、アルカリ処理、中和処理にて全てのRNAを分解し、エタ RTase (キット付属品)を加えた。 2. $5\mu \log \pi$ $\lim d \ln \pi$ \lim **混合液を42℃で3時間反応させ、逆転写反応を行った。** strand Script II Script ール沈殿で精戦した。 逆転写し、1st 0xFirst Super

2

cDNAの調製 strand 9. 2nd

20

2

cDNAのブールをGene Amp (パーキンエルマー社製キット)を用いて、PCR増幅を行った。1s 30µ1の3. 3xReactionパッファー(キット付属品)、8µ1のdN TP mix (2.5mM、キット付属品)、4.4 μ1の酢酸マグネシウム(2 -AGCATCGAGTCGGCCTTGTTG-3'), 1. 6µ10プライマ 5 mM、キット付属品)、1.6 μ 1のブライマーF (10 p m o 1 / μ l、5′ R (10pmol/ μ l, 5'-GCGCTGAAGACGGCCTATGT strand cDNAのブールを52.4μ1の域菌蒸留水に溶解させ、 strand 上記8において調製した1.5 t

22

 100μ 1のミネラルオイルを静かに加え釦層した。この反応液を94℃で5分間変性さ 94°C、1分間・52°C、1分間・72°C、10分間を1サイクルとし て12サイクル繰り返し、さらに72°Cで10分間放置しPCR反応を行った。 その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で精製し、2nd -3')、2 m 1 の r T t h (キット付 腐品) を加えた。この 混合 液に、 cDNAのブールを得た。 rand

10

0. 2nd strand cDNAのSfil処理

の滅菌蒸留水に溶解させ、10×NEBパッファー (NEB社製)、100×BS strand cDNAのブールを87μ1 ノール沈殿で精製し、両末端がSfil処理されたcDNAのブールを得た。 フェノール・クロロホルム処理、 it/ul、NEB社製)を加えた。この混合液を50℃で一晩反応させ、 A (ウシ血滑アルブミン、NEB社製)、2 μ 1のS f i I (制限酵素、 Sfil処理された。DNAのサイズ分画 その後、 上記9において調製した2nd iIによる制限酵素処理を行った。

10

上記10において闘製したSfiI処理されたcDNAのブールを1%のアガ の滅菌蒸留水に溶解させ、37°Cで6時間放置した。その後、フェノール・クロ II (B io 101社製)を用いて精製した。精製した。DNAのブールは100 μ1 ロホルム処理、エタノール沈殿で幇製し、長鎖6DNAのブールを得た。 ロースゲルで電気泳動し、2kb以上の分画をGene clean

12

2. CDNA 51751-8

上記11において調製した長鎖cDNAのブールをDNA Ligation A (キット付属品)、10 41のSolution kit ver. 1 (宝酒造社製キット)を用いてクローニングベクターであ **菅野純夫教授より供与)にラ** イゲーションを行った。長鎖cDNAのブールを 8 μ 1 の域菌蒸留水に溶解させ、 あらかじめ制限酵素DraIIIで処理された1μ1のpME18S-FL3、 5 p M E 18 S - F L 3 (東京大学医科学研究所 0µ10Solution

25

PCT/JP01/01631

B (キット付属品)を加え、16℃で3時間反応させた。その後、フェノールクロロホルム処理、エタノール沈殿で精製しcDNAライブラリーを得た。(実施例2) 大腸菌へのトランスフォーメーション

1. クローニング

ŝ

実施例1の12で闘製したcDNAライブラリーを大腸菌(TOP-10、Invitrogen社製)にトランスフォーメーションした。cDNAライブラリーを10ム1の減菌蒸留水に溶解し、TOP-10に混合した。その後、氷上にて30分間、40℃で1分間、氷上で5分間インキュペートした。500以1のSOB培地を加え、37℃で60分間振盪培養した。アンビシリンを含む寒天培地上に適量づつ播種し、37℃で一昼夜培養して、大腸菌クローンを得た。

2. 大腸菌クローンの保存(グリセロールストックの調製)

2

上記1において得られた寒天培地上の大腸菌クローンを、爪楊枝にて拾い上げ、96穴プレートに準備した120 μ1のLB培地中に懸濁させた。この96穴プレートを37℃で一晩静置し大腸菌の培養を行った。その後60%グリセロール浴液を72 μ1加え、-20℃で保存した(グリセロールストック)。

2

(奥施例3) 核酸配列決定

2

1. ブラスミドの調製

実施例2の2で調製した10 μ1のグリセロールストックを15m1の遠心チューブに移し、3m1のLB培地、50 μg/m1のアンピシリンを加え、37℃で一晩振盥し、大腸菌の培発を行った。その後、QIAprep Spin Miniprep Kit (QIAGEN社製)を用いて大腸菌からブラスミドDNAを抽出、精製した。

20

2. 両末端シークエンスの解析

上記1において調製したプラスミドDNAをDNA Sequencing Kit (ABI社製キット)を用いて両末端のシークエンスを決定した。600ngのプラスミドDNA、8 μ1のプレミックス (キット付属品)、3.2 pmo

22

25

1のブライマーを混合し、減菌蒸留水で合計20 41になるように調製した。この混合液を96℃で2分間変性させた後、96℃、10秒間・50℃、5秒間・60℃、4分間を1サイクルとして25サイクル繰り返し反応を行った。その後エタノール沈段で精製した。変性条件下でポリアクリルアミドゲルにて電気泳助を行い、ABI377 (ABI社製)を用いて配列決定を行った。

をロで、 AD 1311 (AD 14数)を用いて配列を (実施例4)データベースを用いたホモロジー検索

S

実施例3において両末端シークエンスを解析して得られた試料の核酸配列帽報についてインターネットを介したDNA配列のホモロジー検察を行った。検察にはNCBI (National Center of Biotechnology Information USA, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST)のBLASTを用いた。

2

(実施例5)半定量的PCRによる予後良好・不良ヒト神経芽細胞腫での遺伝子発現量の比較

実施例4において得られた、遺伝子群の一部から得られた核酸の配列に基づき、PCRプライマーを合成し、ヒト神経芽細胞腫の予後良好・不良の臨床組織で発現を比較定量した。実施例1~3に示した方法(RTーPCR)で前記ヒト神経芽細胞腫の臨床組織から加RNAを抽出し、rTaq(宝酒造社製)を用いてPCR反応を行った。具体的には、5 以1の減菌蒸留水、2 以1のmRNA、1 以1の10 xrTaqバッファー、1 以10 2 mM dNTPs、名々0.5 以10 付成プライマーセット、0.5 以10 rTaqを組合した。この混合液を95 にて2 分間変性させた後、95 で、15 秒間・55 で、15 秒間・72 で、20 秒間を1サイクルとして35 サイクル繰り返し、さらに72 で6 分間放置し、PCR反応を行った。この反応液を1%のアガロースケルで電気泳動した。この 結果、配列表の配列番号1~104に配破する核酸配列に基づくPCRブライマーにより増幅すると、予後良好なヒト神経芽細胞腫でのみ発現品が増始する遺伝

2

子が確認された。実施例4に示すホモロジー検索の結果(104個の核酸配列の

うち73個がホモロジー無しであった。)を含め、配列番号1~104に記載する核酸配列および核酸の情報を表1~2に示す。

また、半定量的PCRによる予後良好・不良ヒト神経芽細胞腫での遺伝子発現量の測定結果の一例(核酸配列nbla-00106、nbla-00219、nbla-03145について)を図1~3に示す。

【我1】 予後良好な神経芽細胞腫で発現が増強している核酸配列

拉米尼亞	128	(v) - 30×+
H C C C	-	AMINO Jel PRO TY SE L	
		Sta	
	3 nbla-00052		
	4 nbla-00067		-
		#S	KIAA0322(AB002320)
			GTPsseRAB6B(AF188492)
	7 nbla-00086-r	5	
	8 nbia-00100	G2/MAB	KIAA0632(AB014532)
	9 nois -00100		KIA A DR 74 (A BADO DAR 81)
=	I nbla-00118		
=	2 nbla-00126		MAB21L1(NM 005584)
13	nbla		į
14	-pļa-	G2/M期	SART-3(AB020880)
15	nbla-00158		
16	3 nbla-00172	G2/M期·	
	7 Inbla-00177	S#S	1
138			
8	톍		KIAA0387(AB002385)
50	튑:	G2/M期	-
2 3	nbla-00237		-
7	nbla-00271		KIAA0886(AB020693)
ž	Inbla-00343		KIAA1145(AB032971)
57	흴.	25	
7	[]:		1
27	nbla-00418		
200		PHOTO CONTRACTOR	
900		SAM A CAZ/MA	T1-207U/DE0626)
3	TEL 00490	W/W/20	11-22/P(U30323)
200	- 100000 - 1100000000000000000000000000		DKFZp588D1148(AL080222)
2 6			UKF Zp566D1146(AL080222)
35	noia-00613		
25.5	noin-Outso	C WG TL V COD ALAMS	
40	The Ores	SAM COCK MAN	FLJ10/39 118(AK001601)
38	nbla-00693	OC/ MP	/c01661 14/260082740
37.8	obla-00897	01期及7亿期	UNITED #34 (100 /) / (101 /)
88	nbla-00715	a management	
39	nbla-00744		
9	nbla-00761	SE	KIAA0751(AB018294)
41	nbla-00830-f		
42	nbla-00830-r		
43			KIAA0868(AB020875)
44	nbla-00831-r		KIAA0868(AB020875)
45			
46	nbla-00832-r		(AF140710)
47	nbla-02942		(NM_001788)
8	nbla-02975	Q1類	FLJ10103 fis(AK000985)
49	nbla-02981		
S	nbla-02999	Q2/M#	(AF182814)
25	Т	000	
2 2	1	₹ 5	_
2.5	54 nhla-03107-		KIAA1309(AB037730)
	ויייים פוטוו	J	ואין ייייטראטייט ואין

差替之用紙(規則26)

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP01/01631

WO 01/66733

[盎2]

11.00	Table of the	10000:0:111/000
25 LV 60 139	SA KOMA	FUGZ(NM UIZU8Z)
[]:	G1#3	XCE(Y1618/)
	S海	
8	S#	-
	S#S	***
60 nbla-03212-r	S#S	1
61 nbla-03219-f		
62 nbla-03219-r		
63 nbla-03301-f	SA	NF-L(X05608)
nbla-03301	SE	
nbla-03461		-
휼	Star	
68 nbla-03539-r	ŀ	
69 nbla-03575-f	及びG2/M期	KIAA0517(AB011089)
	要W/S	
71 nbla-03646-f		KIAA0018(D13643)
72 nbla-03646-r		KIAA0018(D13643)
73 nbla-03684-f		
74 nbla-03755-r	SE	
75 nbla-03759-f		
78 nbla-03759-r		
78 nbls-03761-r		
nbia-		
_		
nbla-037		1
		1
		1
nbla.		
alqu	•	
86 nbla-03781-r		DKFZp434C035(AL137633)
흩		1
튑		
92 Inbla-03862-r		
	•	1
		1
g		
98 nbla-03914-r		
99 nbla-04021-f		1
100 nbls-04021-r		
101 nbla-04055-f		
102 nbla-04055-r		
103 nbla-04061-f		
104 nbla-04061-r	-	

PCRプライマーを合成し、HeLa細胞を用いて、細胞周期特異的な遺伝子発 実施例4において得られた、遺伝子群の一部から得られた核酸の配列に基力を、 現量を比較定量した。Heしa細胞はそれぞれ以下のように処理を行った。

(実施例6) 半定量的PCRによる細胞周期依存的遺伝子発現畳の測定

(1)無処理

'n

(2) 400μMのmimosineで18時間処理し、65%の細胞がG1期 の状態 (3) 2mMのthymidineで20時間処理し、100%の細胞がS類の

(4) 0.6 µg/mlのNocodazoleで18時間処理し、85%の細 胞がG2/M期の状態

10

以上4種類のHela細胞から実施例1~3に示した方法でmRNAを抽出し、 r Taq (宝酒造社製)を用いてPCR反応を行った。5 μ1の城園蒸留水、2 μ lomRNA, 1 μ lo10xrTaq π v7 τ -, 1 μ lo2mM dNT Ps、各々0. 5μ1の合成プライマーセット、0. 5μ1のrTaqを混合し 5秒間・72°C、20秒間を1サイクルとして35サイクル繰り返し、さらに7 2°Cで6分間放置しPCR反応を行った。この反応液を1%のアガロースグルで **電気泳動した。この結果、配列表の配列番号1~104に記載する核酸配列に基 づくPCRブライマーにより増幅すると、そのうち31の核酸配列において遺伝** 子発現が細胞周期に特異的であることを見い出した。電気泳動の結果の一例(核 **蛟配列nbla-00100について)を図4に示す。また、このようにして見** た。この混合液を95℃で2分間変性させた後、95℃、15秒間・55℃、1

15

産業上の利用可能性

22

出された細胞周期特異性と個別の核酸配列の一覧を表 1~2に示した。

20

本発明の核酸は、神経芽細胞腫において発現する遺伝子の情報を明らかにする。 本発明の核酸またはその断片は、ブローブ或いはブライマーとして、各種ハイ

56

盎替之用紙(規則26)

プリダイゼーションまたはP C R 法に使用でき、前記遺伝子の他組織、細胞での 発現の検出や、その構造および機能の解析を可能とする。また、鼓遺伝子がコー ドするビト蛋白の遺伝子工学的製造も可能となる。 また、本発明の核酸は、予後良好なヒト神経芽細胞腫と、予後不良なヒト神経 芽細胞盟とを比較したとき、予後良好なヒト神経芽細胞盟で発現が増強されてい る遺伝子に由来する核酸であり、従って、これらの核酸に基づく遺伝子情報によ り神経芽細胞腫の予後の診断が可能となる。散遠伝子は、N-myc遺伝子が予 後不良因子であるのに対して、TrkA遺伝子と同様に予後良好因子と見なされ るので、神経芽細胞腫の悪性度および抗癌剤に対しての感受性の指標(腫瘍マー カー)となり得る。

2

10

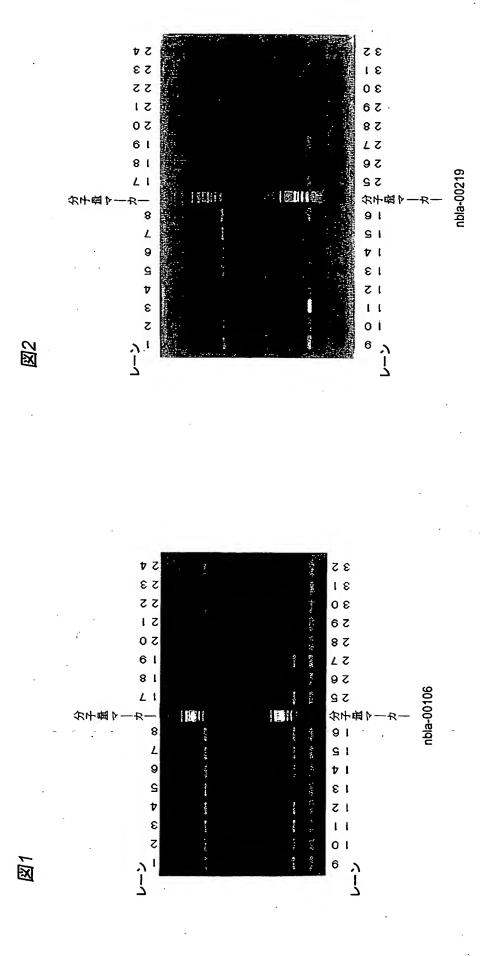
WO 01/66733

間状の範囲

- 表の配列番号1ないし104に記載の核酸配列からなる群より週ばれる1つの配 ヒト神経芽細胞腫において発現する遺伝子に由来する核酸であって、配列 列からなることを特徴とする核酸、またはそれに相補的な核酸。
- 前記核酸がDNAであることを特徴とする間求項1に記載の核酸。

ĸ

- 配列表の配列番号1ないし104に記載の核酸配列からなる群より選ばれる1つ 予後良好なヒト神経芽細胞腫と、予後不良なヒト神経芽細胞腫との比較に おいて、予後良好なヒト神経芽細胞腫で発現が増強されている遺伝子に由来し、 の配列からなることを特徴とする核酸、またはそれに相補的な核酸。
- 前記核酸がDNAであることを特徴とする簡求項3に配破の核酸。 2
- 請求項1~4のいずれか1つの頃に配戦の核酸の断片。
- 請求項1~4のいずれか1つの頃に記載の核酸とストリンジェントな条件 Fでハイブリダイズすることを特徴とする、単離された核酸。
- 前記核酸がDNAであることを特徴とする額求項6に記載の単盤された核
- 15
- **請求項7に記載の核酸からなることを特徴とするPCRブライマー。**
- **請求項3に記載の核酸をヒト神経芽細胞脳の臨床組織から検出することを** 特徴とする、ヒト神経芽細胞腫の予後の診断方法。
- 額求項8に記載のPCRプライマーの一組を含むことを特徴とするヒ
- 神経芽細胞腫の予後の診断用キット。 20



BEST AVAILABLE COPY

2/4

1/4



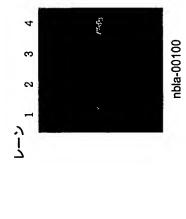


図4

BEST AVAILABLE CUF.

4/4

3/4

nbla-03145

PCT/JP01/01631

SEQUENCE LISTING

<110> Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

<120> Nucleic acid sequences characterized by their enhanced expression in good prognostic human neuroblastoma upon comparison between good prognostic human neuroblastoma and poor prognostic human neuroblastoma.

<130> FP01-0015-00

<150> JP 2000/140387

<151> 2000-05-12

<150> JP 2000/159195

<151> 2000-03-07

<160> 104

<170> Patentin Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2187

<212> DNA

<213> Homo sapiens

400> 1

catattigca ggaaaatata taattittag atgicatgga tcattitagg aaagtigtag 120 teagtiaaaa ageigteata teattetaca aaggaggagt aaagtaggag caatigigig 180 tsttggceta etggtaatge teactgceta eccatttete catatteaca agaaaatata 60

360 geceaseatt tgtttgtttt ttagecaage ttagatttat aaageaatga gggtgtggtt 240 ttaaccacaa agtgaaagtg ttagacagtt gttggctctc tcctaaaaag tgaatgagat 300 cctgtgttaa 480 540 99 caacactttt 420 9 ecttactig taacatagga gittcaggat taatcigiat tcaagcicat ictatatcci 720 catcaaaga aaagacaatg ttttgtgtct gttgtcctc tcacacacag ccctaatata 780 iaaigigiaa eigeetiaie igeageeeta aactaatata getagaggie tietaaieat 840 icticiacit ctaggaaaga aatatagtit tgaaaatigo caatitggig tgiatacaaa 900 atatatacaa aataccaagg aacattatat gagcetttig ctaggtatat ctaagcaact 960 getteagtta atggecaett tacaaattge tgaaagaagg aaacgtettt egattettt 1020 ttittitit titititig agacagagic icigicigit acicaggetg tagigeagig 1080 tctgcatcag 1140 tttccatatg cataagaaaa tatattcaca ggaaaatata aagttttcag atttcatgag 1320 egitttaag aaagitttag teagigaaaa aactaicata ceagictica aaggaaggi 1380 gaaataagtt catcigctac gitgcccagg ciggiciiga agggaaacag actititigc 1440 agicatacti atcettigge tiettagiaa giattatata gieatiaeti tiigeagiti 1500 tttagatcaa agtgitaatg taggtaaagt taattitaga atatatgtaa aagtcaagtc 1560 tecacaattt ttattigaaa atattatega catgtaatte aagtggeatt tagaagaata 1800 atttaaaagc aacaactcta tagaaagctt gtaaaatgat taagtagttt aaaccaaata 1860 aaacaattto tgagtoagto atotocagta ggtotattit agtotoaaga taaattoatt 1920 agagateett ttaettagaa aaaggtetae tatgeteatt agaagateaa aageagatte tttcctata cattttcctt cttgttgact aatatatgat gaatactttt ttcagcttgg atgtccatgg cetectgact ageiggaact caggeicatg ceaceagace iggeiaatit iteigiiite agtagagaaa atattttett teactaattt aactggtatg gttteeattg tetaeecagt atataccata aatataaaaa taataaagcc aaagaattta agctaaaatt ctggattttt accectigig attatatgea gigtaegetg igigigegig igigigigig geacaatgat agetecetee ageeteaaae teetgggete aageatteet ttaatcatct ctttggtgaa agggatggga tggagctttg tgtacctttc aagtattcaa atagaaaaat ataaacaatg agcaaaacaa tgtaatatct cataaaactg caatggtaaa agcatttatc cttcctttt gtttcgaag ctcttagaat aaggagtcaa cttaactaat tgctttaaat tatattcatc

WO 01/66733

agettagage acaatgggaa atgaaagtat catgtttttt ttaagaccaa atgtattgca 2040 cetggigaca actgaagiic tiagiiatti giiagiatai atiggagaca titacaataa 1980 tctgatcatt 2100 tctgatctaa cgatgctaca atctgatcat sctgcaggte geggeegeta gactagt 2187 gaatgtgag taatttaatc

<210> 2

(211> 2238

(212> DNA

(213> Homo sapiens

saatteeteg ageactgitg geetactgge igaecatita gaigettaea agaigetiit 60 stotgaette tteageteea actgeteett tecattacee taaagetgtg gateataaag 120 sgittetee agaccageag tateigeace acciggatet igitagaaat geagatitte 180 catgagetac tgaaacagaa ctetgaaggt gaggeetaga aaccggtttt 240 aaccccacc

ccaagtgatt ctaatgcctg ctatcaatca tttgggaacc attgtcctaa 300 tgcttctgct tcatctccag ttgattcagt ttccttaatt gttaccatta 360 accaatgtg actcagctgc

attaatcaca aataagttcc ataaagcaaa acaagacatt tacctatatt taaaaacaaa

420

480 atgeteteat gtacatatct gggtcacaat ttgggctttg gatatctaat tctgcatcaa aatctcaaca aattattaga tatatcagta acttccatat ctaccctgtg ctgtctttac

ctcaggaaag ittgtagitg cagigicact atciccatit aaiggatagg gaaatagggg

900

sgaagtgtat tatccatgac ggaggtaaca tgggctgcat tcaattaggg tttctcattt 660 cactitgcac catatigaag cagcitgtaa ctaaatitgc cataaaaata 720 cagctaaga

agctittaaa agggatatgt ttatgitaaa caatagaagg tctccaaatc ttcacaagt

cctaattaag tttgaatagc ttgatcttag ttgaaagtta ttcctaattc

tatctaaaat

actgratect gretttaaaa atgraattt ttatatetae tgeetgaatt 900 anattgetta gitgiaciti ceagagaaai agaaiggace aaageagiic aaaiatiita 960 ctatcagata

cgaaactcca acttaacctt ggacaataca attaagagtt 1140 stattettet ggagtttgae tgetgagatg taaagaacta ttgatateae tagtaaataa 1020 ataatgtata titatigagg titagicaat agagogatia citataagag goatgtagia 1080 aatgagggaa atgtaattte aaggtgagea ttgagactga gtatattagg caagagtggg 1320 gettgettat ttttggeett geageteeca gaaatagaat gtttacaagg tgtaateata 1380 ttcagtacc ttgtttttcc agaattgttt tcttttccca gaaatttttt actctctatt 1440 attigtatt tagctcttct ttactaaagt ataactctat cagagcagaa gactgigtct 1500 cettetteat etttatatet tacattetta geatggtaga tgtttaattg gaatgtgatt 1560 icagagagtg getgtgttee agtettgate caatattgat gaactgaatg tgttagteta 1620 ttataagcaa agatiticag gicaaactig giitgaaata cagacigiat giiccicaca 1680 gaaaatgiga etitgageaa eeaagteige itaaagieag eiatiaaaag iaigiatite 1740 atgictagaa icattaggaa itaacigtaa catagiggac aagcatiati actaigigci 1920 agigtiticat gacticcica gattaticaa aiggiatica atciaciigg iccaaiccaa 1980 tettettit ettecacaaa cetiteacit attitacaig gaigaciiit giiteteaac 2040 ttttatacaa ttacagitte ataatagaat iigacaiiga iittatacig cetacaatai 2100 igtitatita aigtaaiici tagcataaaa ataataaaa igagcaagic aaaaaaaaa 2160 aanaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaggcca catgtgctcg agctgcaggt 2220 ggtacaacat getettgttg ttaaccattt tttcatcaac atgcatctag tititicita atatatitia taaagictit aaagigatat giggaagaat giggiaaage actiagitag ageaaaagg gitgiiite eiateagee aaaataceat gettaatgg ccaaacttet ettgggtcag ttttgataac teetetgeaa acaggtgcat cgcggccgct agactagt 2238 gtgttcagat ggctttaaaa cttaattatc atcctcttca ввазавава

<210> 3

<211> 1861

780 840

<212> DNA

<213> Homo sapiens

PCT/JP01/01631

aaagatgee tigecatege eiggagaatg ggaagaceig getteagaaa aggatateaa 840 ccattcagt aagttcaaat ctatcaacaa ggaaaaacga cagcagaatg gagagaaat 900 atgacticg gaticcagac caatagtacc titggagaag iccacaggac atacacctac 960 ggcagctctg tgtcagagaa attaaagaaa ctggactcct ctagggagac 1020 teteceacag tgactaaget cagcaaggaa cetteegaca ettettetge 1080 acagecaaag aaaactttet aggggaagat gatgattttg ttgaettgga 1140 gacacettga aggagtgeet 1200 egttogoca gaaagcogag tagaaaacac actgaacata catgaagatt tagataaagt 1440 sgegetagat ttagaaacet gtgagaagea agatataatg eeagaagtgg acaageagte 1380 gaatattacc tgactaagaa caaagaaggg ccacaggtat ctgaaaattt 1500 gaattaagtg atggaaaag tattgaacca gggggaatag acattaccct 1560 gaccigggig aaaaagggag agccctccc ggtaaaacig aacitticta cagaagcaaa 1680 aaaagagga ctttttcaaa tactttgcac sactgitgge ctaciggatg cgaccgatec cetieteeeg gaeeceagga geeggegeee 60 setegatgae aateaaaaca aaacacatga taaaaaagag aagaagatgg tggtteagaa secceatgg actatggaat acattgctgg aaaccaggac acectaaact ceatagcaet saattigac atcactccca ataaatiggi ggaacigaat aaactitica cacatactat caggicctit tigigccaga igccaactet cettecagia cettaagget gotgacttag cgcgaaagge cttgaaacce attgaaagag tettategte caggiging gaaattitta aaaatgaati gicgatacti actectaaca acateatgtt agicciggig ctacigicic icciticatea icagaigeag aataigataa tagtagtict citicccagg cgggigatic cataacigag ggcaataaag agccagataa aactgaaggg gagaagg aacggaaaca tgtgaggagt gacatttete aatgatgttg tatgatagtg ctctggttat tgaaaatggg gaagaggttg tttccattgc gctctacaat teteaaactg gtggtggaat geacaaaaa gaaagaaago tgagtoacaa aatgcaggtg cagtcagccc tagccttttt gggaacagag ttggcggtgt tcactgatta ttttgattgt gtattatgga taccaaggaa gggttacgac gaagatgage aagggtgtgg aaatctgatc ccagaggaac segecetgta gttccagge attgcctgat tcatcatcc cagaaaca gacceteat aagecetea teceatggt agaactttct tacttctgaa accgatgga tgccccatg atttgaatct tctcttgac

tgeacaaatg gataataaat etgaagttea gttgtggetg ttaaagagaa tteaggtace 1800 tgtgattaaa gaggetetag aeteetettt ggaatetaet etggaeaaeg getgtenagg 1740 cattgaagat atacticcit caaaaaaaa aaaaaaagg ccacaigigc icgagcigca 1860

<211> 2481

<212> DNA

<213> Homo sapiens

240 gaatteeteg ageactgitg geetaciggi teageageit titaacigge giigtiitta 60 180 sggatgggtg tgtacctgtc tttcaagtga ggcccactgc cccatccacc ccatcatctc 300 tcaccaagtt 120 geceaceaeg gattgaagaa teagteatta aaattgaett gtteaggaat aggtaeceag 360 catgggagag acatgtttg gaccgaagcc tccgaaaggc tattttagct tttgaatgtt 420 cccatctcc tccaaggctg cagtacaaag atgatgccct tattcaggag cggttggagt 480 acgaaaccac tttataaagc aaaaggagtt gcaggaccca caacatccag atgaaggggt 540 etgiggeest asigaesett esteetagag eagggeagtg ageegigaag 600 gaccgicate accattatea titgateetg teggetgggg geggetggte 660 tacaccagt cetetgteaa aaaagettag gtgaetttte ttgatgeaaa getetgatte 960 ccacaggaat ataaaaacaa agaaagaggg anacutecet egagaaaaaa aatagtattg 1020 acaagcaccc cgatcagaaa ttcgcagagc gggtgtcttg atggcgttaa gacgetgget cacacataag ttatgccttc tttcatccca atggacccag attcgggcag agacgtggcc ctgaaagaat rigatettic cataaaaata gatteagtea tacacacata cacacactaa ggtactact attatggaa aattttgcct ccaatcatta getgeettea etttgeecee ctccaacaac cgcagtgttg tcagcgaccg ctgactccac accaaactcc tcctgcacgg ccgagagtct ggacccagcc gcagctgcac ctccattgct tgctgatgta tacggtccat ttcctagtgg gtgcttgtga gacagcaggg taataggact

<210> 5

<211> 3208

(212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

180 240 8 8 360 420 540 88 900 720 99 88 840 900 960 igaacgetae cageacaace gggaettggt gaattteate aacatgtteg cagacaeteg 1080 caccagtage acctgettaa ageacatgat tetgaaagte egaegggatg etegeaattt 1020 setggaaetg eccegggget gggagateaa aaeggaceag eagggaaagt ettttttegt 1140 acgcgtcctg cctcgcaaga ccagccacac gacgaggag gaggagaaca gegegttega gteggtacee gactecatge agageeetga cttccaccaa actgggaagc geagetegtg getggacceg gagtecacga acggegetgg geegtggeaa gacgagetgg eegeeeetag eggeacgig gaaagaagee eggaaggiet ggaaieeeee giggeaggie caageaateg ttccttccct agccacgggc gggtctttta tgtggaccac gtgaaccgca caaccacctg actiteteca gigaacteae aaaaaateae etigetgeig eagteeceag eggteaagti cateacease ecegagitet teacigizet acaegecaat tatagigeet acegagiett ccatccagca cagagaggtc gcggaggtgg gagaggggtc agtegageta ceaettteat tgacceega atecetette agaacggteg cactcaggga gaaaatccat tacattcgga ctgagggtaa ageactgitg gectaciggi actgggitge gagggetgtg gegettetee teegtggaca gegecaagat eteegagage aeggtettet gtaagccagc tectgetaca aacaggtteg agateggggt accattgcaa gcaggaggag gatctaagga ctccgaagtt ctggccaggc ttgccactgg gccagccaaa cattttgaa atgctgcaag tegtgetaca getectegtg ctacageacg gagagaggt gaatgtecta tactecataa tteecageca catcatcact acccaacaat cgatgagcct togtgetaca geceetectg etacaaegge ccaccegga tggcatgegg tcagaagccg aatcttccca gtccagctta cattcagcga aaagetgega geaageeeea agcetettta gccascatca acatgagtca cctccagagg ggtatcaaaa accgacagca gaacagagg acggcagcag ctcaacaggc tetggcagee catctaactc gaagttteta gcatttette gctattcgaa agaaaccaca gaatteeteg ctacagegee gaggootgaa cgaagaagat agggagtgac tegaattgae gcagcgtccg agaggeetea aagcttagca ctgcagccc ggaccacaac tetteceast cttagtagct caagattgtg gatggagcaa

cacgggett gagaagtigt cctgtgatge ggatctggte attttgetga gtetettiga 1560 octggaagec aaaggatttg gteagggtee ggggaaaatt aageteatta ttegeeggga 1800 cattigitg gagggaacet teaateaggi gaiggeetat tegeggaaag ageteeageg 1860 naacaagete taegteacet tigitigaga ggaggeetig gactacagig geeetigeg 1920 2340 sgagtictic itccitcigi cicaggagci citcaaccci iaciaiggac ictitgagia 1980 ctcggcaaat gatacttaca cggtgcagat cagccccatg tccgcatttg tagaaaacca 2040 tottgagtgg ttcaggttta geggtegeat cetgggtetg getetgatee ateagtacet 2100 2220 2280 2580 2820 2880 spagtacate gagegeatgg tgaagtggeg ggiggagege ggegtggtae ageagaeega 2400 gecectests ceceectict acgaestigt agacticass ciggistics igitigatsc 2460 cagggagotg gagotggtga tagotggoac ogoggaaato gacotaaatg actggoggaa 2520 lgcggtggag cgcttcaata atgagcagag gctgagatta ctgcagtttg tcacgggaac 2640 atccagcgtg ccctacgaag gcttcgcagc cctccgtggg agcaatgggc ttcggcgctt 2700 tctccccagg gcacacacat gcttcaaccg 2760 3060 gaactgeta geetgtatge aatattaaaa aacagetgte teaaggtetg tgtatatete 3120 cacatacctc cattactaac aatgaaatat gaatgcaagt taagctacac ttgaccaaat 3180 cctgtgattt atagettete ctecgcaatt tetacagaaa aacactgag taccggggag gttaccacga tgggcatett gtgatccget ggttetggge geatgaaga actgeettet tetaagatet aacetteagg.etteteet etgittteaa tgaaggacaa aaaacaagaa taacagcagt atcaactctc ttggacaggt acattttcct acaaaagctg caccetgggt ggtttacaga ggccetteta caaggcacte etgagaetge ttgcagtgga gaagaggttt ecggaaagg gagttgaagt ctggaggagc caacacacag gtgacggaga acctcgcctg gaaaagctgt tttgatttt ggtattccat gatttttatt ttcaaaccaa atcaggattg cttccctta ggetgeette agageceet tececetace gaagagaett tgaggecaag gaacteeca cactgttaat cctcgtactc catgttgtat aggacatgga gecoagtgae ateacette etgggatgat eceettttee ccaccagagt ggtaataaat gtttacttcc atttctat 3208 scccgatgt teaccetgtt etteacetea teceeetges atgaggaatt acctcacttt aaatggggga aaattacttc gacttgagtg agaagatt atgtectaeg cettgacget ttetteacga sagtgacctg gaatatttgg cascateaca gacatettag ccaccgtate agcacctttg tgcatagag actggatett gaggaaacc

<210> 6

<211> 818

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

180 cetegageae tgitggeeta etgggtegae gigiggegie ggetetaeee ggaatggaga 60 statecagga gaaaageaaa gaaggatga tegacateaa getgggeaaa eeecaggage 120 240 300 420 480 540 360 8 99 cttcccatga agggaaccga teggateggg catttttatt igaaagatgt gctttttgtt tttgtatatt tgtaaactta tagagaacct tttccacaca etectectt cetgitetet itgaacegit cateacetet geetteetee tatececaae cgantcctgn cnttccaang gcaaaatggg tcgtcaacct cctgttganc acaactattt castasatt asascastta actgagcasa ttaattagge ttesatetgg ggcestetgg ccactetet anggeetact ceagttaaat caaacattgg gttgacacat caacetetga taaaatttaa cgacctgtgg ctaagggggg saaaaattta aatcatgtgt atacaatttt ttgccagata aaaatgtagt caaaaactgt aggagtaggg tgttacttaa cgagggcggc tgctcctgct aatgcagagc ggctagcttc ttiggttigg tigtaatata tigtacitia ttaagatigc ctctgtcttt tcttaacggc tgaaacaang nccgttggct ccaaggaacc ccggnana 818 gcttcctatt tttcttttct atcacatcac ttgttgtgtt tgggaggatt ggcatcaggg cccggccag cactccttgc agggaggetg gttatcaaga aaaggtactc

<210> 7

<211> 821

<212> DNA

<213> Homo sapiens

240 300 360 420 480 540 8 naggatggtg cetgetean acaaaaatea nggaaceaa aaatintgaa aaanaggeet 780 sgettittit tittititt tittititt gagaattagg acagtitatt gittgaccaa gctatggagg etteceacet cetgaaggaa ceatetaaae ecetgetgea naagggatgg gtgaggggaa agtgagggga gaagtggaca cacaccgcga gatgcaggct caatcacttt ggagtgccaa ccagacaggg gtctggagtc gcacattgag atcccaaggt tttggaacac ctaaatagtt catgtcaaac agggtgtcct gatctgtgtg ggtgcccatg acaatcaatc agagtagact aatcaacatg gcggctatgt gtanaggage ccaaaatace accaatatte teacteatat cacanggcaa aacacacct ncaaggggac tecteacage tggtctgagg tttgttcaca aatgggntg aaaaatggga acttcactct gtgccaaatt ctacctgcaa gentecctig gantitnith ccccgaaaaa ggaantgatt t 821 ttetgagee cataacagat ggaattgeea ceetetgtge tggagtcaca catgotgagt cttttccaca ttttacacag tttaatgtga agagtanaga gatgasacca cacactgctg ctaaccaaaa gtaataaata cccttgtgca acctagtgtc tecttgetgt aggatttect gccttcaat aaaattcaa aaggagttt ggggactgg cacacagcan gctgggaaa

<210> 8

<211> 3591

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

aattootoga goacigiigg cotacigggg tagaggooga cotgacatic titaacacgo 60 180 240 300 360 egetgagaaa gaagagcaag ctgggagacc tggagggggc caaggcgctg ttgccggtcc tggcaaagag gggcetegte eccaacetge agacattetg caacetggee ategggtgee scaggoogaa ggacggtota cagottotoa cagacatgaa gaagtoocag gtgacococa acacteacat ctacagigec eteateaacg eggeeateag gaageigaae tacacetate tratcagrat cttgaaggar atgaagraga acagggteer ggtgaargaa gtggteatee

480 540 999 9 780 220 sgccaccttt gegtgteace tteacgggae ttecagetee agetacettt gtgegteace 840 cacacacca caagggggct ggggcatctg gtccctgggg cctgggccgc cccgccgggt 900 960 tttacaaatc acagctgata gacagcgaag ccttccccat agagaccgtg ctccaactcg 1020 actgeteget geteceagga agggggtgge gtgacaggca ggaacetgeg 1080 tecagggigg agegegeeag ceteageeag ageageeacg acagecaca 1140 1320 geteceteat gaaggtagga ceagetgetg ttgacacega ggttacatet gtatgtetat 1380 tataatatg ticigcaaat ccaacacacg titgccaatc aagaaaaaga aatcggiggg 1440 aatgagtete gttattetge taagtgagea tgacagaeee tgegatgage agaggtgget 1500 ctgctactgt ttgggggattt cagggggggc tctgggctgg tacactctgg tgggggaaga 1560 gggcaggaga ctatgcactt gagtcacacc cttctggccc agagccccc cagaaagaag 1620 ggictigice eccaggeetg gigegeeca acactiggee agreagaag ecctagaaca 1680 accatagttt 1740 савававсса 1920 icctcagcat ccagccacag ctctccattg tcagtctcac tgcagcataa aggggactca 2040 agtacccaag 1980 etgaagagg cccctgtgtg gagctgggga aaagaaggcc aggctggcag atgggcggtg 2100 gaagattgac ggcttccgag cctattacaa gcagtggctg acagtgatgc gggaagaaca agctggtgtc gtgcagctcc ccataggec gatgetetga aagaagagac gtggggeteg agagatttaa agattttatt ggggeccagg gagcacagct cacaggtgtt gecatatag ggacacacet cagaaaceet teettgacag etetggacag ggaaaatttg agtgagacga tgccactgcg gaatctgggc gittgcagcc cagiaccete ceacetitga ceggiaceaa caggtgatgg gcaggtccaa caagccccag aggacaagtg cgcagcgtgt ggeaacete ceacgaagga agegggetgt actecttgtg agggggcttc tgccactctg ccacctgtcc ctgcctccat scaccccagt ettecgtegg ggaggeggee ettgetegee eccactgete gaagaacaag agtteeggae cccttggggg ggtgaggaca cacactagge ccaaggtgee tgtgeteeca tgggageece acctectgee tgggggaaga gecaggeeet gaggaacage ggaggaggac tetttttttg gtaagtctac cctgacctgg ccctggcaga gacggatgtg cagtgetetg gccctgcaac ccacgctcgc ccctgcacac tcacatatgt ttttcaagt tgaaacccag agcacceag cceaceagee gctcggcccc ggaggetgat aaccccgcac cgatgatgcg tttattttac gatectetgg cctacctgga gccagctgga gectggggc ggaacaatgt aagtccagag tgtgtgcact gggctgaagc gtggcttgtg aagtaaacag acteagagga

<213> Homo sapiens

<212> DNA

PCT/JP01/01631

2340 2460 2520 2580 2640 2700 2820 2880 3000 3060 3300 3420 3480 3540 ggecaacaa etgigeigag gggeigeaci gageggecae igeigigaei eigeeiegg 2160 2940 cacagotgo otttoagagg ggottggaac oggatggago toagotootg tocotoagoa 2220 gottittoca titigoaato aggittitigi oigoatagoo tiotitaata caataticat 3120 sgagttetgt caaaaagatg gggaaagage ateaggeeat ggtetaaaaa cetteeeae 3180 cettgateaa aaaaagcatt caggeeggt geagtggete acacetgtaa teecageact 3240 atggtaaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaattact cgggcgtggt agcagctgta 3360 magatagtg atggtaatgt taaagtatca ctgtgaggac tgaaagggac aggaactcac ggitgicci iccitgatgi caccitgica ceaccitggg attagggite eccaccacea iticitaagi gaggaaaggg giticagtaai tigoocaaaa giggagiiga gatigacooc teceacgag ggagagecag caggacatee agggacaaaa cgacatteea geceaaceaa coogsagtt ggtgtooogt gtotgaatgo acogcaggoa goacaagtto toatatoott tigggaggec gaggeaggeg gateacetga ggteaggagt teaggaceag eeeggeeaae atcccagcta cttaggagge tgaggcagga gaatcacttg aacccaggag geggaggttg gaaggaagaa agaaacccg teceagetae agtgagccaa KKKKKKCKKK gacctaaca aacacacagc cacacgctgc ctcacatgga ttcctgaata cagggaccca atceettgea gtegactaag geagaatttt gagetgaana cancaceang tccatctcaa gcattcagta ttgcaacggg acagtccttg gaggaggaac aaaaaaaaa gaggotgagg atgeagtteg cacatgigci cgagcigcag gicgeggeeg ciagaciagi c 3591 agaaagttet caggaggat gaggcaggag aaccgcttga acccgggagg tggaggttgc gatggcatca ctgcactcca gcctgggcga caaagcaaga ctccgtcttg actggactec ageetgggtg acagegaaac ggcactttgg agcaacattg atgeetgtag cacgcggcag gaccagcctg tacttggaac tageteatge etgtaatece gtggtggtgc tgcttttggg ctaggagtgg gggagttcga ttagccaggc acttccagct ctgggtgcag agacattacc aggtegtgee ggcgcctggc acctgaggte aaatacaaaa scacagtggg aggtggate tagtgacctg ctctactaa ataacataag cttgagtgtc cacteetga

<211> 2954 <210> 9

gaagegigte ticceteige iggggececa gggggegege ceetieitgg aggaggetee 240 gtteatetge cagetgtgea aggageagta egeagaeece. ttegegetgg eceageaceg 960 ctgetecege ategtgegeg tagagtaceg etgeeetgag tgegacaagg tgtteagetg 1020 ctggcctccc atcgccgctg grataagccg cgtcctgcgg ctgcaaacgc 1080 gigtigggge geegggtace igigeeggge agiaceagig giggeagggg 1380 atecgagatt ttegtgtgee catattgeea caaaaagttt egtegeeaag ectatetgeg 1440 gaggaagitg agcittgccg atgaggigac cacatcccct giccigggcc igaagaicaa esgrectee ttgeeeggeg cggagegge gacaeeeeee accegagag aaceaggaaa ggaggagag cccggagcgc cgtcccgggg cttggggggc agccgcacgc cactggggga ccaccatgcc ttcgccttgc ggcgggg gccgcggcaa cggctggggt gggaaggtee gegticctg gagegetgee teagetegee egteteegee gagtetitee eeggggggege ggcacccacg ggctgcgcgt ctggacccgc ggccgcggga atcaagaagc caaaggccat agctgcgtcg ccccggggga cggaccetge agggccccta agcactgttg gcctactggg aagctcttct agttcatctg gagocogggg acgggcgggc gggaaggcgc ggagtggcgg gcgggtggca giggegeece etticeteti gieceagage getetegaet ctggtgaage gaactaaacg gacaggegge ttgtaeegag gegettgacg geggaggeg ceeggaaca gteggggteg ceatgteggg geaggegeag gccgcaccga gegetteage gggaaaggag aacagccgaa egecacagte tecteegeeg aegggaagee geettetteg tegtettegt tgctgacgca tccagagcca ccgctgcctc gatcagcacc eggeccage cccagececa geccagtee agegaageeg cctgctccgt ggcgccagca geceteteg geogecette agagtetgaa gegggeggee cccagagece ctccggggcg gggcgccgtt ttctggcgga ccagggacag gccgctttct ctgeegette attgeatett cacccgcagg ggcotccagg aaggggatte gaatteeteg ctcagtcccc cgccgccgtg gcagtttctg cacggagggg ctccggggcc tgcggatcag SecEsEscos tcctgcgaac **400**

360 420 480 540 909

99

720 780 840 900

300

120 **180**

caagcacetg agcactcacg aggcgggete ggceegtgeg ctagcgcegg getttggete 1500

gaacgcggt agatatcagg 1860 1920 2040 2280 2220 2340 2820 2880 2940 atgittiaa icccitaaaa itciccitgi agicaaigii ccaccagagg agcggacagi 1980 tgicagett taaateette teactiteee cactaaaata ggattittee eettaaaaet 2100 ttggagaccc taacgaatcc tatatgattt gtaattccta tggaaagtcg cggtgaatgc 2160 agaaaatgta agaggatttt tgctgctttt ggggtgcatg gggatctccc ctgtaaactt 2400 ectitignee aattatatgt anatgineat inttaagiig gigiiingag giggggagga 2460 gctactita ciggagitga gacaccecet aaaatietea eeeteageta titigiggge 2520 gtattcagg aagagctact tcaaaccttt ctttaaatgg ctttttggaa atacagaagt 2580 etticcica agtitgacig tittaaiggg gittcaccca aatigittaa igcitcigci 2640 gatgttaaca 2700 aaatgtaat atccetete agagcaggta tgtatatggt ataaacettg agatcaaaga tgtttttttt ttagaggaaa catteettee attttgcaca aagacctggc ttcttttcag tactaattcc tatttgtaag gtacatagac tgtgaaaaaa aaaaaaaaa aggccacatg cegectege tectgagega ceagagacca geateatte gagettegec agateatgg gaatttetgt ggggetttet teaacttgca agtttaettt aaaggattet ggetaceett tggtageeaa ctgtctcaat agggtcagat aaggagatte staaatgica tactgigiat teattatgaa aataigtaca geitaaggaa tgaatggcaa tttgctcaat attcagtatt ccatttcagt gtacattgtg agaaagcccg tgccaaactt actgcctgac tatacagett tattetgtga attaaaagtt atgtgattgg ttttaaaaa ttggctgagc stgeatgtet . caatgteeac cacaggcgcc actaaggaac tttttgattt gtttgggaca ccaaataaat gcag 2954 stettgteat ggcaacttg tgctcgagct cctgtaatcc atgettacca ctactageca

<210> 10

<211> 2269

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

aggggtaagt tiatagggca titigitetg atggiteaac cagaggietg ggaaatagca 240 300 420 480 540 aatacttttt 60 aatatgaaaa cttactgcaa agtttgttta tacttttgcc taaaaaggaa attggatggg 120 gaagttatag aaaatcagag 180 360 909 99 720 88 taactgitt tittacitaa tittacitgg gcagciagca aaatigcaga aataigcaic 840 90 gaagtetea caagtgaatt tttaagtaca ggcatacete agaegtaett taggtteeag 960 taangcanat accacaacaa agcgagtcag gaggaatttt tiggitteec 1020 aggattgcct 1260 gtattagaca tgctacaaac ttcataactg gaaacatctc aaagacccca tgaagctcat 1320 tgaatggga cttaacaatt agacagttat tttagaaatt gagtgcagac ctaaatacat 1380 agitticcaa aaagaaaati atigictitg atatittaaa acataaaaac ccaaaatiti 1440 statagaaga aattgactct gtaaaacgca atgaaatagt cctcttttta aacagtttaa 1500 tettegoco aaacagaaca egottitaga agataaaago gacaagaagg aatotegtega cactetetta aatggtacet gagcetetet gecatgatta tgettetaca aatttetttt ataaagagae taatgeette teattggaaa tgtataatea tgctagaaaa tgtatttctt tacaatttgt tctaaatatc tgtttaatga ctagttgata ttgtgcatg ttatttaata aagagttata tttttataga aaaaaagagt gaaatgtgtg deggaaaag aaacagectt tgaagaatta geettteaag tteaaateta tttaataatg ctaaattgta aaggatggtt agcacatgct agigcatata aaagititigi itatactata itaagigigc aatagcatta igictaaaaa cttcaatttg tgttggccta ctggtaagcc tgggaacatt aaaagctaat ttataaaagc agetetgaaa gigattettt ttaaactett caaatateat gaacaagata cagaaagaaa taacaaagtg tgccacaaac acaatagaac aaatcataaa aaaccagata attgaacttt ccacagttct gatattetga gttttggatt gaagcagggt ctaaaaatgg caatatgtac aaagcacaat aaagcaaagc teccagettt ttagtettaa tgatagetta aaagaaagt taagggettt tggtattaaa gcctgaaag tattttattg agacttgctt tggagtatat agtttaaaaa gagcaccaat atactgtggc itttagtca cctaaggatt taaaaaacgc asasagctg tcaaagctaa agtttaatca accatctcag tatgtacata aataagtagt aatttggaa gttggaaaaa

15/121

WO 01/66733

cacagagat agteacecaa agtattteca gteagtaaaa gtagaattea tagaaaaae 1740 gaggcaaat taaaacaatt ccattaatca aaatggcttt aaacaaatta agtattagca 1800 2220 aatttttgtt 1560 taaaaatago aaaaagtaca actaaaaaa tggttgggtt ttoccagtgg ttaaatgcta 1860 tataataact gcaaataaaa gtttttttgt acatggacag cgtcctcata aaagaaaata 1920 gecaggeca ggegeagigg ciegegecig taateceage actiigggag gecaaggegg 1980 seggateacg aggicaggag ategagacea teciggetaa caeggigaaa eeegitett 2040 teageegggt giggeegegg gegeetgtag itceagetae 2100 icgggagget gaggeaggag aatggegtga geetgggagg eggagettge agtgageega 2160 atteateatt ttttaageet cagagogaga ctccgtctca aaaaaaaaa mananaggec acatgigeic gageigeagg icgeggeege iagaciagi 2269 aggaagcatt ttcaccgttt gtaaaaatta tttttaaata tttagggcaa agtggttaaa atatcttgta ggagtttttt atttaagtga ettettggga geegtetttg tacctaaaat gtgtgagttt gcctgggcga ggaaaagctt actaaacaaa atgcaaaaaa ctgcactcca agataataat gategtgeea

<210> 11

<211> 2260

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

aattoctoga goactgitgg octactggit toagoacatg atgatgiiit caggiiigeg 60 aggagegate geattigeet tagetatteg gaacacagaa teteageeca aacaaatgat 120 gtttaccact acgctgctcc tcgtgttctt cactgtctgg gtatttggag gaggaacaac 180 cccatgitg actiggette agateagagi iggegiggae eiggaigaaa ateigaagga 240 ggaccette teacaacace aggaageaaa taactiggat aaaaacaiga egaaageaga 300 ctcttcagaa tgtggtatag ctttgaccac aagtatctga aaccaatttt 360 tgactacaac attacctgaa tggtgtggtc cgattccag 420 getgettace agtecteaag eetatgggga acagetaaaa gaggatgatg tggaatgeat 480 ggtecteege gagtgetegg aacccactct

099 840 ktaaaccag gatgaactag ccataaatta ccaggagcaa gceteetcae cetgeagtee 540 9 720 780 gagatttta ttatccctct ctattatgca aatgaattta gttttttgac agcagccatt 900 ttgattactg gattggctgg ggtggggatg gaggtatcag gagtctagct gctggaggat 960 sgsacagetg tgetgggtet teagggeatt tetgetgega atgeggetet ceaggeeett 1020 cacticiati ciggatitta ticciticat taaggagagi tiaaaaataa aagaaagit 1080 ctgagagtaa acattttgct cctaagctga agggaatgcc cagctattta gtaagtgata 1140 agtitetiat titgaggaet igaeteeeat tigeteteag igaeeeeagg geagageeea 1200 gaccattcca 1380 agaaaaccag gittetiete eccataccae gitgigeetg aagaacaage etiecegiee 1440 aggogtggct catggcctgc attccagaga ccaacatgat agcttttaat 1740 ttgcctgcat gtgagtcact tcttggctgt gcagcaggtc ccccctccc cgcgatatgc 1500 tggagggtag gattetgcag cetgtgttge tetetacetg geageagaet gtgeaggage 1560 cccaactgt cetecaatte cagcatteac agetgatgag cagtgeagga gcagggegag 1620 aggaacagag ccaatgatgt gtgggttaca ctgaggagcc aaggacaggg cctcaggtct 1680 cccaggctat 1860 atcaggcaca ctgctatgtg catcaattat ttttttgctt tccaaacaga atctctgggg 2040 aagcttaaaa 1920 gtaatgtatg etttgetgae caetgtttgt taggeettaa acaacattea etgtggtggt 1980 англаната паленита паленита правити правити принати принати 2220 agagcataaa tiggagagaa tcaaagccii gicacaigga icciciggig ccigaagaaa aggaaaacat ctttgggtca tgcaagactc aaacatatta cogtacccac tgctgatggt ttcccagage ccacactgag ttgangaacc cttggcatcc ttcttatgct acttctccca tcgctcaaag gggttgccta cacaagtitt acacttaagc taagtataac titgicatit caggtaaata igacaagigg ggagcatga agtitictaa titgacitaa tectaataaa tittigitae aaagtaaaaa tetgeaagg ctaggtetgg accagaaage tteaceceag acgeeaggea tcacaagtaa agaggetgga cttgagcaaa eggetgggtg tgccetgccc tanatgcage accaetttea agettagtag aggtagggaa tgacatcttc cttggaccca tcaagcctag ggcc.taggtg gaceteggee tgggaggeta tgaacteaag catgaagagt acagatgtaa acaagccaag ctgatgaggc agtacagggg taaagatacc actegaaaaa ataggeteea ttttaagcca aattaattgg gacctgtgcc ttcatattag gatgagictg ctittgaagg actgaggaat gagaagtgtt tattgttctt ccccttaca aatccagatg teagetgeat

аваланны вананный вананный вананный вананный 2260

(210) 12

<211> 2561

<212> DNA

<213> Homo sapiens

c400> 12

180 cactgitgge ctactggita gacaaaccaa cagcagcite iictgacata tacacacgca 60 ggacacacac tcagcacact tttcctccat tcgattaaca gtgctgcaca 120 360 480 720 aagtiggete cagetetage agcegeatig gateceacag ettactgega gaeteeggig 540 ccaagctggt ctaccatctg 600 ccattgccaa aactatccgg 660 840 900 960 cagacgetgg tggeteaage ggtagacaaa tgtagetace gggatgtggt aaagatggtg 1020 cagacacca gegaagtgaa actgagaate egagataggt acgtggtgea gateaegeeg 1080 sectitaaat geacegegat etggeegag agtgetgeee aetggeeaet tecceacate 1140 ccetggccgg gacccaaccg ggtggcggag gtcaaggcgg aaggtttcaa tctettgtcc 1200 gtgatctctc gacagtett teaetttaag aacggetggg eteaaagata aaaggaaggg aaaagcagea aaggaagtgg aagtgcagga gccgcggttc gtgcttattt tgactactgg cagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagggaa accaacgctg agagggggg sagractice gaaaggraft titgaterat tietgagigt igeggeeegt tieteraceg ggacgatggc catgtecete eggiggaat teattacege etecggetae eteteggege geaaaateeg gteeaggitt tcctgagaag tcgaggtcat agagacaagc tcaacttcgt gcaagaggag gcaaataaat acggaaaggg tgttttttat catgoggtto teteacacaa ggattettta aaagaggaag atetetgece caacatgatt geggeecagg acaacgaaaa atgccaagcc aggaaagctg cactgcccg gctgcggt gctgaagttg agcgacgggc tacgagggcc saattigaag iggigetita ieteaaceaa aiggiggigt gcgcaactt cgacgtactg ggacaatcgc aagagetttg etgggtetes tcaacgagat acgggaaagc aagtagtttc cactcacccc cacaatgatt tacaatccgg atcagctctc gaagtetgea aataaatact

1440 1500 1560 naggagtgec actectigge eggcaageag ageteggegg agagegaege etgggtgetg 1260 cagticgcgg aggcagagaa cagacigcag aiggggggci gcagaaagaa gigccictcc 1320 cagctetgg aaaacgetge caaacaaacg tggcgactgg caagagagat cetgaccaac 1620 cegaaaagtt tegaaaaact ttagaggatg atttaatcaa gagccgaaat tattaccett 1680 ctcaaagtcc ttattaagtg taaacttctg ctcaattcct aatattccac tccgcagtgc 1740 aaacaatete tteetttaaa aaggaataat aatacaatat ttaaacatea teteaeceae 1800 coccacaage ggagaaaag taggggaago ggatggagaa aaacccaaag ccactagtat 1860 lanacagece agetgianeg cengacegag acganeete tgeetaacta tennaggatt 1980 iagaagacti etitecacae gaitteetai eteeetigaa aagiacaeeg taacaeteeg 1920 tggtgattta ggtgcatctg tctgtgagta aacacgattt ggatatgcca 2040 titgaaagtg tggatgitgg tgtitigiga titggigaac agaacttaaa tigccatict 2160 tactittatc igictitgaa agigicigaa cittaaaaag ittacatiti giitcaaata 2280 atgeaettga aatacaetgg ataattaett tigtgattta gattitaatt igitgetggt 2460 catatgaaga ctctggtttc ctacgagtgt gaaaagcatc cccgagagtc ggactgggac cettaaggga tegteacett gaactgeegg gecagecett gaacaattae aacttatctc ctgcctgcag caaacctcac totgaaagaa actgtaatgt atattttgat ttgtaacaaa tattgtgatc tcacattgtc sgatacticc agacatitic cactaacaaa gatatcatit aaaggtagat ticticcigg ttgettgtte tatttetaae attecataaa tataettgaa atgttattta aatatattea aagaaatitg aaticagcit atataataac gcitgaatat cigaatiata tatiigaaaa tgccggcggt gtccccacta ctttctaccg aacttagatc tgtttcaagg aaaaggecac atgtgetega getgeaggte geggeegeta g 256 sagictizec igggigateg geigaaeggg attitgeige stagcaatco

<210> 13

<211> 2952

<212> DNA

<213> Homo sapiens

.

tacatattta igigcaigia tatatitaic ccitaigaac aaaagcicti iggggiccic 1680 aatagettet aaaggtgeaa agggtttetg agaccaacat gtetgaaage caetgaatta 1740 gaaagtttat ggttctaaaa aatgcccagc acttgctgtt 1800 tgggtggctt ataaacaaga gaaatgtatt gctcacggtt 1980 rtggaactig gaagiccaag atcaaagigg aaacagatic agcaictigi gagggcccgi 2040 ceteatiga cagteatett getgtattet catatggtgg atgggaetag aggtetecet 2100 deggattic citiataagg geattaatec taticaggag giaacatica igaectaace 2160 2580 attigcagat aaaaatgeee atetggeegg gegeggigge teacgeeigt aateceagea 2640 ctgtagtece agetactegg gaggetgagg caggagaatg gegtgaacee gggaggegga 2820 aattgcettg tttactgatt gttttaacac aagateetgt cateteacta gactatgtaa seggtgaaac eeegteteta etaaaaatae aaaaattag eegggggtgg tageggggge cetteeggag geettgeete etaacaecat cacaetgaag gttaggatte tgacataggg attitggatg gatgeatgea tieagaceae agtgaeagee tacaateaag tietaaatig igtagiticaa actaggagaa cigigaggag aiggitiigg ggaaagigac iictgcaiii ttttecetge gatgacaegt ggeetgetet gaacagtgtt tgttecaeaa tcctttattc agaaactttc tattgaaacc aatttttatc tcaataacct gaaccttgta tttgggagg ocgaggcggg cggatcacga ggccaggaga tcgagaccat tctggctaac aaaaaaaaaa aaaaaaaag gccacatgtg ctcgagctgc aggtcgcggc agecgagate gagecaetge actecageet gggegaeaga gegagaetee ataaaagtga ttgtctcacc gtcaacactg tctacaacac gatgatggat tagctacttt tcttagttct gatttttaat eteacaaaae tggacetggt gaetttgagt tactatatta tcctaggtct tctacatcaa cacaacaaa taccgtaaac acaaagetta gcctcaatga aatgetgetg gcttgcagtg

<210> 14

<211> 1403

<212> DNA

<213> Homo sapiens

PCT/JP01/01631

cetacigggi itececeigi giggataaga geaaaaacee egatiitaag gigiteaggi 60 180 240 300 540 480 90 720 tcaagagect ttcagtgete ceteatattg agggeagtgg cagaaagtg 780 aggetaggee caggatatag tateetgaga tagttttgta tettaaagae 840 aagegaaacg agaacacact gtttttgaga cacagttgtc caaatgtttc 900 egeceagete eggeceettt tigtatgaca ettetettee accetgeaca geacatgige 960 tttaatttta aaagatgaaa tggcagatge tagtaattea cagaatggee 1020 tcctgtacta aggetggtea tggcaaacca aagggcctgg cctacgtgga gtatgaaaat gagtccagg tgtgatgaag atggacggca tgactatcaa agagaacatc atcaaagtgg aggaaagtte cagagaagee agagaccagg aaggeaccag gettttgeeg cagacataca gagegagggg gaagggaagg acgeagetgt tegtgeeetg cagegeecaa gtgetgeage tecteagget gagaaeggee ggaaatgeet ggcacccaag atgtccaatg atggacaggc авадддава scettiggit tigittaata ccatgicaaa igcaaactic aaticiccc atitagcitti tttgctggag ttttgttcaa tgtttcatgt stiggactgt titcitigce tagigaciag igaccigigi igictaaaca igagiticag cetgeettte gaaggacete ctgggagaca tgcactgggg ctttagacag gaattatttg tcatctcagg agaagaaatc tgtaaggete atggeaccgt gccgcccag cagccaccga ctgagaagt gaacgggacg gegtgetege aaccacagat ggeteetegg cacccagcag gggaagtcag ctataaaaca gtaaatgaca gcaacatttg ttttgtatag cacaagctgt gaceteceae ttatgtgttt gecacatgt getegagetg cag 1403 ccctcctcag cctagagaaa tcctgcagtt caagetgttt tggcccggcg gtgggtctga catttttata cagaatattt scagcacttc agaggaact caaccgggc gtcgcaggc ggttctaag aatcagcaa gtggccccat stetactgee ccactcage tgaggcacag egteattet cttgtgggg tgccgcggc cgattttgc tacttcactc tggtgtgct ggggctgtg tcctaaaag

<210> 15

23/121

(211> 2144

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

cactgitggc ctactggtgt gtcaattita tctcttagaa tigtggattt tattgtcaag 60 tgttcattta ttttataaaa gcatctcctt ctataactca aaatggtctt 120 180 240 300 360 909 420 480 540 99 attgtacttt gccttttcat tcagttagtg gagtaagtca tgaaaccctt aggaaganaa 720 catgigites testatasas cettesgite tetetatggi getiggeigg agatigaesi 840 gtgaggatgt gccaatcata ttaaatggat ttggtctatg tgggtgatat gtggcctgaa 900 960 ttocattgaa gaggtcaaac ataattoogg aaagaattag gtagtgagga gattgtgooa 1320 ggaaaataag tgggaaagge cacagttatg etteetttga atggaagaga gacaaageta 1380 cagctatag atcatigiti tettaagaca gecaaacigg ceettigaaa ceatteaaat 1440 taagtgtcat ataaaagtgt acattttact tttaagcaac taatttagat acctaagaaa aactaigigc attaggaaaa gicaigitti tetteteaga aaggitgate acaigataig ctactaaga attttcacct ctgtacttgt atgtatattt tattgttact caatcttgta attagaataa cogtottaaa ctoctacttg coatttotaa ggoaaagoat toattttaat ggitgiaget aaigitgiat teactiteaa tieteagitg tecacacigg igaiataaga ttttatttac asattcasca ctgtcasccc tgggaattet asastaccas tgtattttta agaatcatta aatactttgt aatgecatca taaactcata tattcatcet tgaattttaa atagactgaa attigiteti ageteteaaa ateeactgaa gaagteaagt scaagitatg actiaticac taaaatigat gcaagacagt iggiticiaga igaccaigge casaatcaag aaaaaatgga gttagttgtc gctaggttat gteagggtat aggaacacag agaatggggg acetgtaaga actggaagag teagagaggg tagtigctag ataacaaaaa gctataaatg titatgtatg cactgagatg ttgaatttta caaattttt ctectgeece taatgagaac aagggggaaa aatecagata taatetaaat caaacatgga taattggtgg cctggaactt caatattaga atgataattt aagggtgtgg gaaggtgggt aaaataggga gattagtgac aactttgtgc ctgtgggaat tgaacctcat atgctcagtg tgtttaatgc acagaatggc tgtaactgtg acatagttat aactgaagcc agcaggtagc ggaacaaatc caaactccct

accecagit tageteceta cettitagie teegigagga agacaageig tigeatiate 1500 eggeatigg aaatgeacag aigaagaici iceitiiggaa ceaggeacai iiggeeeet 1740 1920 tragigati gratigigga actrittia agaaaatati gaaaacagri taatgritte 1800 itatagtgac cgacatttag ttgaaaacta ctgctgcata gcaaatattg tgactcttcg 1860 ttaattatc tttattgaaa ttaattgtgt aaaaatggta tgtgctctat taggtattca 1980: gastictata aagaaagigg tittigitet tigagitigi titgitiett 2040 aaaaaaaa 2100 ctttaatgcc tttcccataa extriccaca gragitity triggritta aggitatica griaticae attrigagi cagocacat atgoaattg tagetecatg accatgagag aagagactat attectgaaa aaaaaaaa geceacatgt getegagetg caggtegeg cegetagaet agte 2144 ctaatgecae etggeagatg tgtacecaga gatttttetg agtgcaccaa stattacgc agttgattta gacatttgcc gctcaagact statteetet gtgetgagea ataaatatct stttgtatgt gaagattaca

(210> 16

<211> 2995

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

acttttgagt 60 gttgctacaa 120 240 tgaatactca cacttttgat acctatgcag tgttatatga atttccttaa 300 360 aactgtaaag gttcttcacg 420 acattiggea gatctaacat atticigite taticaacat iitaaataga 480 latagetaat etececatat getetaatge tgettettat gaactateaa atgeettgge 540 gaatgagatc tgaaaatgga gtttgcaata agttgattca tgacagtgtt ccttggaagg taatggtcag ctctatactt gcctactggc acccaagtt tgtcttgtga tctttaaagg acatagtatt gtgtttaatt gtcttatttt tgctaggaaa taaaatttct gtttttcata aaatattcca tcttgagtaa catagtggtt tgagaagtcc ttttataacc atgtccaaat atteagetgg agcactgttg atcctcttac agactacagt ccttagaacc taagttatta accectett aagctatgta gaatteeteg gttcaacctt

720 8 99 380 840 taggaatata 900 caaagaget aacaatatat tecagatttt ttacgiggac atgeetteet titggaetea 1020 cataaatto ataggactgt aaggacagtt gagtatgatg gttotgggca cotttaggta 1080 stageatett etteetaett ttetetetat etgigetiig eteetiitee igaaceiget 1140 tttggettte tteaactget eetetggeae tettgtgtgt aaaaceaate aeetgeaece 1200 tagaaattog atggatogac caaaactett tgtaacacca cetgaggget 1320 gaggateatt catggeacag eggtgagtag etgttgggag cagetgggea 1380 catitgaait igaagaigaa agcigiicti igiicaagca igiaigagig gacgccciac 1620 etectggag egtecataca cataagtaca atgecagaat actiteatit itgaaagtag 1680 gaaaaccaaa tggcctttga aggggaagtg ggcttggact gctgccttgg cattttattt 1740 caaccatate cagaagetgg etgaacteta aatgiggite aeteaaaage aagaiaaaga 1800 attittatcc tgcttggcta atccctgtca aggccctgtc aagggatctt aaaatttagt 1860 aggetgasae 2220 aaaggetgtt 1920 cagtgaacta 2160 tgaacactta 2280 tggtaagact ctttatataa acatgtacag ttgaatttga tetttecace atttaaagag ctagetggge agtagtgtee ceteacttee tetteacttg gggattttge teteectaaa lagitatece cattigicot egiteageat etigeagece cateateatg ecctacaaag gtggtgtggg atgaatctgg aaagatataa tggaaaagta ttacttatcc tcgtgacaag tcttaacacc gcctgcttgc acgcttcctc tttigggaaa acccggaagc atgcattigg ttigcctata aataaataag cttttttccc ctgctggctg aagtetggtt ataaactagt catcagctaa tttcattagt actgtacatg accetgaget ggagaccgtg acatecacca teccatettt eccattgate tgctatatca ctaattcgta tgaggtaatt agtitettaa aategtaact teccagagea atteagattt ataaacetga aatttgtact gtgtcagttg acctigitct giggicitia gacatigiac ittagicita aaggacicac gaagatotoa tigcototot coaggataac agtatgacco titigatgaa tttccagaac agaccattge tetecataat tactggatta ettetacate attttgtmag tgaaaatat ggctgaggta atgttaattt tcaccatgct ataaatgcaa caggaatett ettettigit ttaaatetig igittatiig agtttggttg agtigtagta tatctigcti aatttaggaa ttatcactaa tgtagttttt tcctgtgcag ttttgaaac attagtcatt acatttttta tcttaaagct ccagtgctgt ataaattetg agtattttcc aattatctt atcctgaaac ctgcacactc tgttcactta ttttgttcca cttctcgcag agtetgggag cgtaagaggg caaaaaagta aggetgtget

PCT/JP01/01631

2520 2580 2340 2880 tgtttgattc atgattgagt 2400 ggaaaaact atcttgttct gggtaaaaac aaaaattaac actccttgag agaaggttga 2640 2820 sgsccacctg tggctgacag gttaaatgag agatttgtca tcacatgatc cagagccttg 2700 ittigtitig tiittattac citccictit cictatitaa teacatagci gictiittac 2760 gacaagctaa attttaagtt tttaaaaaat atttagttgt gttaaaaaaa 2940 naaggattit gettaaagga taatteaggg tigigagage tigatggett tgeetacage gatgtctgga aagttttaat gcatttacca stetttacaa ccaagtattt aggcaaatac taacagaaaa cgactcagag tcatttatac ccgtagttaa cactgtggaa ttcagtagtg actggccaca gtgagcactt ggaaagtggc aaaaaaaaa aggccacatg tgctcgagct gcaggtcgcg gccgctagac tagtc 2995 ncagaacage ttggccccaa agttgggtac teactgggca ggggaaaaga agacagaaag ccttagctgt aacaatcttt tgttttttt ttcaagetee ateggeettt etggaateag ccacaggtga cagagatect gttggtgttt accetetaag tattagagt ctggagetg tactgaaact

(210> 17

<211> 1877

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

240 tttagtagag atctcaaaaa tggttggatg gtagcaaatt actaagaact 300 ctaaagcett agtttcaget tgctagaaaa cctatgttga gtattatgge 360 agticcata gitgagitgg gaaatgicti tgaggagaca cititicaci itgiaticat 420 tgtacatit tetgitacit gcatteigte atgeteagge tattagagea ggtacatitt 480 ataacigga aigittaigi giagigaage teigagagga etiigeatia gaicteagea 540 agcactgttg gcctactggt aagattttta tagttaagtg aggcatttgt gcaagacaca tctggggagg cctactttct atgttgtggc ataaaagtat gcacattttt ttccttttaa cettectea ttctctgcaa agcaattatt tcattatcgt tatcacatat ttgatatttg aaacatgtta ccgtgttctc gaatteeteg tcaaagttt gattacaca gtatggtata atggtactaa gtattgaage

20 840 8 99 8 900 96 acgiggeica ticciaecei etetageece agagaceaai tigaiceege etectataie 1020 stagggccag aggaagatet tecaaggaag atggaataet tggaatttgt ttgteatgea 1080 ettetgagt attteaagte aeggteatea ceattteeea eagtteeeae eagaceagag 1140 aagggetaca tatggactea tgttgggeet acteetgeaa taacaattaa ggaateagtt 1200 gccaaccatt igiagitcac aaattaaaac igggiticca ggcciggigi ggiggcicac 1260 ttctgctac.ctagtaataa acaaatcatt gtttattact ggtcacttag aaaattaaaa 1500 aggeggatea cetgaggteg ggaagtggat egeetgaggt caggagtteg agaccageet 1620 sggatagggc caggcacagt ggcttatgcc tgtaattgca gcacttttag aggccgaggc 1560 gennancaty gegnaneere gtegetacta aaaatacaaa aattagecag gigiggigge 1680 atgtgcctgt aatcccagct atttgggagg ctgaggcagg agaatcgcct aaacccagga 1740 gactetigie teggaaaaaa aaaaaaaaa aaaaggecae aigigetega geigeaggie 1860 gcagaaattg ttattgcagt ggagtatatt accaaattgg tgatgttgtt tctgtgattg atgaacaaga tggaaagcc actatgete asateagagg tittateeag gaceagtatt gegagaagag tgeageactg cttctacaag atagggetgg attttcatag aaaagttttt caccactgct ctccaagctg ggcaatggag tcagattctc ggiggaggit giagigagic aagatigiai igotgigiti cagciigggi aacagagiga cagaatcaat cagiggaaat agacigciti gccacaacai tcagaaaaic atitaictit gctaatagta cagaactete tgttttttgt aggtatettt aaatgaaatt ettagetgga aaagtgaeta aaactggatt tecagttete taatattett aaggttgtcc tttgtctcag caatttttaa ctcctgagtc agtttccact ataatcactg ttttagtact tctcaaattg aatgtgctaa acatactatg gtagacacat geggeegeta gactagt 1877 aaacaataca ccagetattg aaccacaaaa gcctgtagcc gcataatcag cccatcaaag gaaatgeet tttettaaaa gatatgtcat

<210> 18

<211> 2290

<212> DNA

<213> Homo sapiens

420 480 agtgeagtga igiggiggga ggaaaccata aigggiaait caiataaagi geiggaaiet 840 tegtaagggt gagttteteg ageggeaggt gaagttgaat aaageaattt tecateattt 900 1200 1320 1380 1440 gttecectea etettgeatt tititectee geitgittet eteceeiggg gegatiaigg 960 atagecaaga acaccattt aaaagagatt gatagtgaaa acaggaagtt tatggtetgt 1020 tetteaagge titecegiet taaacgaatg ceigggataa acacigtaag 1140 aattiggic agticigita cittaiccag aggaaaaaa agcaigacag aigiggaata 1500 aaaacggagg aaaaaatgct ttggatggtt tatacataaa aaggaaagaa tgtaatgtga 1560 cggcgaccaa ggaggatggg aaggegacte gagagetgte, attteagtae egggatteag aattgateea gteegeageg sagggggcac atcccagcta ccgagctgct gagtgtctct ggctgggaca atagtatttt gcgcagacct ttctctgcg aggctgcaat taacatctta tttgttctgg ctccatacag gctttgtcag attegregit tegregatega cettegett tigtattet tigtettig caatggaate gggtgggag aagcgagaaa aggggtgaag caccttttaa ctcctggaca ggtctaaact tttgtttcgt tttgtagtct taatgtatct gattcttttt ggtcattcgc gtgctaaaat agtigitiga aatattaaaa tiggicciti acticitaat gcatattaat gaaacaccgt ttaagcaaca cattttcttt taaaaacaaa gaacattgag caacacaaag sagaaaaaca tittatitat ticaacticc ciagagateg taattatgat titegcaagg ttaactattt teccagtaac aaatcacegg aacaaatttt ggitcagita taccictati tigcatciag igatticica tattatciig taacacigat ageactgttg gectactgga gtteceaceg etggggetgg cttctttca gatgtttccc ctectgatta tgtttetact tgtaaacgea gttggtggtt tgcaaaacaa gtcattttgc tgctacaaaa ttggttcttt aaggaaatgt taaaaggaaa taattagggt ttatgtccag atcatagata aggggggtgc tegtetttet agggaaaagg ttcagataca ttgtgtcatt tctatctatc gaggcgaggc gaagtgaatg ctggacttga tagtaacagg tttggggacg gaaaggaaaa ataaaccagc taataattcc ccagcaggct cattttggtt aactcactgg tatctgtctg gaagtgtetg agattatata gcctgggtgg gtcgcagcca atggtttcgg gaatteeteg gaagggtgg caagttteee tctaactatc agagtgaccc ctgtaagaga gttggctgac tatccactgg gggaaacagt аgаааааасс ttattcattt caagagagca

1920 1980 2040 2220 aggacaatt taaaagccta aatcctaaat ggaaaggttc acttactccc aggatcattt 1740 tttgatgttt ettagaaatt ettaaagtea tgacaeagtg geataagaat aacagetgaa 1680 tattcaagt agaagtcagg gcagggtcag aaaagaaagc caccttaat aaagcgcttc 1800 secettenea tigittetea tancettent anntigengg etacigaget ggeetigatgn 1860 ggcaaagaaa ggaggaacca cettgtttea tgtetgcaag etgetecata tgaaageatt 2100 getgacatgt tgacceaaca geaaaaagag ageageagtt tacgeaceet eageteetetg 2160 ttteaaatta taaaaaaaa aaaaaagge cacatgtget cgagetgcag gtcgcggccg 2280 tectitecti tetatigatg tiggiceaci titatgacig aatacatati aaaateacea acaatccaaa gccaagcaag ataaagaatc gagatatatt tatagcagat gattigigga igataactac ggggattata acaaaaagaa ccctatatga acagtctggt ctctggacac taacaacagc gacttcctca scattgtete cagtaacece aggetegtet ctagactagt 2290 tgateettet

<210> 19

(211> 2347

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

tteetegage aetgitiggee taetiggeaga atacaaggaa gaaagatgea cagagaagaa 60 catgcactac acatggatta catacttgta aaccgtgaag aaaattcaca 120 180 240 300 360 420 480 tgtatgtagg gagggteec cagetgeaga ttetggaaga aatgaageet etagaatett tageactaga ggaageetet ggteeagtea gecaateaca gaagagtaag ageegaggea gggetggeec ggatgragit accratgata atgaatggga aatgrittca ccacagccig itcagaaaaa catgtcagcc sagateatet titgaaagee etggeaagae igiggageeg iteteigaae ieggeiiggg aaggcgatac gaattagaat tteccagaca atgtcttcta gagacctgtg aagaaagaga aagcatagct gttagcaagc aaggtetete tgeagagaa agggaactca acagggetge aatgaaagaa tgaagategt ctcaaagcca ttccaaagaa agceteetta

gaaccaggat

tggatettaa ctctggacca

cctaattctc atcaatcttt

gcctgaacct

cagacatgag tcaagctcac

cccagtgctg cctcggagaa

ageceeaat cttggacagt

ccagatgaaa ttgacatcaa

aatggactac tgtcagagga tgtaggaatg gacatcccct ttgaagaggg

gacacggaaa tggaggagga gacagagtto cttgagctog

atgatecet

WO 01/66733

iccccatgaa aaaaaaaaa aaaggccaca igigcicgag cigcaggicg cggccgctag 2340 actagic 2347

<210> 20

<211> 2267

<212> DNA

<213> Homo sapiens

gaacgggag gacaaccggc tttggaggac agtggtcatt ggagaacaag agcagcgcat 1020 gacatgaag gtcatcgagc cctacaggag agtcatttct cacggaggag attcaggata 1080

acagecaac aaagattetg gecaagagte agagtetatt ecagaatata eggeegaaga

giggatgas citgatacce cegaigaage agaitetiti gagiacacig gecaigatee

tctattctct ctgatgataa

aagtgaagga

gacacteat

<400> 20

1260

taccactatg tcatggaaaa tcttttccta tatgtaataa gtactttaga 1200

cgggcggat

sttgatggta

tatggggac ggtctaaatg ccatcattgt gtttgccgcc tgttttctgc cagacagcag

getgaagact atatgattgt gtacttgaat ggtgcaacce caagaaggag

1380

tecttgetgt

tgaagaaatg ctaccagatg attgacggac ggttgaggaa 1320

sacacgacct tttataagtt caaaattcag cagtaaaatt aaatatgtca atagcttatc 1440 gaactcagt gggctgatcc caatggattg catccacatt ccagagagca tcatcaagta 1500 gatgaagag agatettata agagaagigt gaggiaaaat eteetgatet eetatteaig 1560 eggaccetg igigitaca ceagigitit actigigggi gaccicaaca agctaceaga 1620 geaagaggte actgtateag tettitgtat gecattitea giettigiee igigigiaaa 1680 jetgitgagg icaacctaat tigcaactga aacctactaa accagataca tecetgacti 1740

ttgttcatcc atcttggttc atcagaacaa

tcattcatca ctaggctgga

gaatttgaag

gatgccaggg

agcactgttg gcctactggt tccagatgtc cagcacattt ttaataggaa 60 acagatgtca ttattttcag cctaggtttt aaaacatttt agtatgtcat 120 caasaggatc ataaatcttt tttaaaggtc cattttattt aaaatatata 180 240 300 360 420 480 ttateactt aatggeaggg ataagttatg gtaagtgeaa tgttaagtga ttttgttgtg 540 900 acaaagctg tacagtatgt tactgtacta aacactgtag ggaattgtaa cacagtggta 660 720 380 aatcccagct 1020 agcagaggtt gcggtgagcc 1080 aaaategeac cattgtcatg ccatcgcact ccagcctgag caacaagagt gaaactcatc 1140 gcctgggtga cagagagtct gtttccaaaa aaaaaaaaa ccagtttta aaatcaaagt atgtgcttag aatgtaaaga caaggaatgc taaaagtaca tatctaaaca tcgaaaaagt aaaaacagag tataaaagat ttttagccca cgaacatcat aaagtatact tatacaaacc tagatggtct agccttctcc acacctacgc actttgggag gccaaggtgg gtggatcact caatgggaaa ctactgaaaa tcacagtcat aatacattta aacccggtct ttattttcag aaatttcaaa agtcatgtta cttgtttttt ctcttttgac ggaaatatgt ccagcacttt aaagatcagt tgaccaacgt aggtgcctat gaacacgaaa agtttgtgac cagcetggce aacatgttaa acctataatc gagatcagcc aaaaatacaa aattagccag gcctggtggc acteaggagg ctgaggeagg agaattgett gaacteagge ctttctagg gggagttgag taatcccagc agtggctcac tcaggagttc ctgcactgca ggcacagtgg · ctcacgcctg tagcatcagt aacttttgag teacctgagg ggctgagcgc gaatteeteg ataaataaa agtattggga gaattatctt aaaataatca aaaaaaacta agtatttgtg tacaaaaatt agaatggaag geaggeaga

geasgetase tigaacigta eccaecagae tgaegiggat gitticaget 1800

tgatccttt gcaacttatg tctacatttt

agcatgtttc aatgtacata

ggcccaggct

1920

ttaatggaag

gacaacatat

aacactgaat gggaggcaat

atgaaggaat 1860

actttcattt 1980

gecetgett tgetgagtga etgteteatg etgtgettge ttetettttg tttettttee 2040

cagggctcca gaagacagtt tcgaaaagca catatgcacc

gagtacgtet

tgcaaagta

neaceastas ttttgetee tgeagactgg atgaagaact gagggaagea teagaggeag 2100 taagtaaga cttggttttc gtttagegge tggeatgatg ttggettgea tttcagaact 2160 gaatigggaa aatcigcaig cciggigiti taticcigci iccigataat aaigcactii 2220 agaaattete titeteetat gatagaigia atetetatia tiettaetae aatetaiiit 2280 ggattggtc tggtgtcagc tgtgttttat tgcacaccta aatcctgatt ataggctttt

WO 01/66733

tgaatgtgaa 1260 catgactgga 1200 stgstgratg cetgtaatte eagttactea ggaggetgag geacaagaat tgettgaace 1560 gtaggcaga ggttgtggtg agccaagatt gcaccactgc actccagcct gggtgacaga 1620 stgagactet gicteagaaa aaaaaaataa ataaataaat acaaataata aattagetta 1680 ctgtaactit ittacittat gaactititg attitittaa cittitgact gitgtaataa 1740 cataactcaa aaggcaaaca tgttgcacag ctatacaaaa acatttttta tcccctatt 1800 tttttttgtt 1860 gaaggtgggc 1980 nastcactig aggicaggag ticaagacca gcciggccaa caiggcgaaa cgccgicigi 2040 octaaaaata caaaaattag tiggitgigg iggigacac cigtaaicgc agctacicag 2100 авававава 1920 aggotgaga cacaagaacg ottgaacccg ggaggtggag gttgcagcaa accaagatgg 2160 ttectetgea etecageetg ggegacagag caacaeteat eteaaaaaaa aaaaaaaaa 2220 degtites caacatagts aaacatest tetacaaat aaaaaata gecaggests gagteteaga ggctcatggc aaaaaaaaa aaaaaagtac acctgtatgg aacacttaac ccggaagttg ctctggatga gtcagtgagt gagtggtgag caggcatggt tacacttagg ttaateecag caetteggga gteeaaggtg ggeggattae ttgaggeeag asasasattt ttattttata ctttttasgc ctccatctca tttgggaggc aaaaggocac atgtgctoga gotgoaggto goggoogota gactagt 2267 aaaggccagg cgcagtggcc cacgcctcta atcctggcac agaaacactg ttatcttta aaatttttgt ttcttcaata ataaatcagc cagagcaaaa catagactgt agctaggcaa agectaggae actactetae ttttctagtt acacceteca ctataggggt aaaattcat

<210> 21

<211> 2475

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

gaatteeteg ageaetgtgg cetttttttt tttttttt tggaaageaa ggateacaet 60 teceetece tgtteettaa tecettitet aaaaaggggg gaaaateegg atggattita 120

360 420 480 540 900 99 720 . 89 ttacagaagg atgiggiaca gciccaigci ccicgaiaic agiciaigag aagggaigia 840 8 cttttaggcc tgttcaggcc 960 gaatcgitgt caacaatcci aaccagicag igittetett catigacaga 1080 rageactige agacteeaaa aaacaaaget acaatettea agttatgeag catetgeete 1140 tacetgecae aggaacaget cacecactgg geagttggea ceatagagga teaceteegt 1200 ecttatatge cagagtaggg tactgaccag caaaatggag aagatcagag aatgeagcag 1260 eagittitit tetigittie tiaccactit attetiteag agittaaaga aaaiggaete 1320 afgcacagaa cactatgcat tttgaaactt gttcatcctg gattttttta aatcatttt 1380 atctcagaac ttaaacaaaa attagatgtc gtgcacggac tgtgtgaaag aagatgcttt 1440 gactattgta 1500 agageactg teagatacat tetaatgace agaactggtt taaaaaaaga aaatataace 1740 atgggaaaga aatcttaaat gaaaaacgca tctcattgta ggcatttttg cctcatattt 1800 lactgggcca tgtttgtttc ctggtactca tgtatttttt ttttccagat ctctttcccc 1860 aaaaagtcag cactttttga agtgtctgag gttataccag tcatgacaaa taattatgaa gaaaatatcc tgaaaggtgt gcgagattcc agctattcct tggaaagttc cctagagctt catttctccg caaagcettt attttggcag ttaagccaaa tgtgttttcc agaaagttag attggctgta ctcaggagat ggatttcatt ctttggcctc ggaatgatat tgaaaaaatc cccaaacgtt gaaaaagaa ctctagctg accagtttga cttcaagatg tatattgcct ttgtattcaa ggagaagaag catgactgga cagcagcttt tgtttcttga ccctgtaata tgacagtctg aatcaatcat aaagtgccca ggggaccca tgactatgaa aaacagttto tgcatgtact gagccgcaag tetgaaagea caaggtgata eteattitta tggtetteee acagttgttc ctetttettt cetteette etecetttt ecegtetgae cagaaggtge agtttttggg ttatagtcgt gattttcgct gtcttaagaa aactecegga agaaacaage tetgaacaga etaegtgete agettagaaa atttcaaaat atgtaacagg tataaataac atttttaaaa acaataactt tgctataatc gaaatgaaag tgtcatcagt atttagaggg ttgtactíga acaattteca aaggetttag taccacetgt tgttttctag gtggaaagaa tctgatgagc gcatatttgc tgcactgcat cagtatctta ctaaaaatgt cttgtttctg ctttgacatc aaaaaaatga ttcatcatgg attigigcig giittigcci cttaaatgta ttattttete ctaatattga tagtttagtg gtetgtetee cactgaaatg gacaagactg aaatttgagt

PCT/JP01/01631

titicititig giitigitit giitigiiit giitigiiit 2040 steettttaa atgaagaaaa getttgetta agggttgeat aettttattg gagtaaatet 2340 agtigctat igtaagagta itcigcigcg igiggaigca gitatacaca itaaagcaga 1920 ctggagtct gaagtagcta taaagcagct ataaaacaga aatacatgca tagctgcaga 1980 gcagaactca ttttgtgcaa tgaacataag gaaagactac tgtataggtt ttttttttt 2280 saatgateet aeteettigg agtaaaacta gigettacea giiiceaati giatiiagei 2400 tetggitgga atitgaaaaa aaaaaaaaa aaggecacat gigeicgage igcaggicge 2460 egitttaca gagaagagat tittattaca aagaaaaaa ticcagigaa tigigcagaa ggtgttttgg agtagaaaa aggitataaa giiggaaici taaaiigtaa aaitaaccai igagigicaa agiictaaaa atgotggttt ttacaccato ctaaagaaaa actttacaag ggtagaggac ggccgctaga ctagt 2475 accatgata

<210> 22

<211> 1980

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

tteetegage aetgitggee tactggtaaa gageetgaaa atattaatge agetetteaa 60 ctccttatat atctattgca tgtgatttaa ttaaagaaac aaagctttct 120 cagtttagat 420 ettigeaga iggaggaget eagtacigea gittaticaa atgaigacti atitatiiet 540 aacacaaaag ataccetgit acctgatgaa giitcaacai igagcaaaaa ggagaaaati 480 aaggaagcac agataagaga aactgaaacg ttttcagatt catctccaat tgaaattata 600 tgacttattt ggaaaaactc acagecagtg gcttgtgaaa tcagaaatgg caaaagttga tgaagattcc tcacctgatt ctgaaccagt agtgatgatt caatacctga cgttccacaa aaacaaggtg aaactgtgat gaaagtotoa otgagactto atttgagtoa atgatagaat atgaaaataa agtgetttge cacetgaggg aggaaageca tatttggaat ettttaaget ctctgattat ctccggattt ctgagctagt cctgatcatt gaaacagaag gctgaaccag

300 360

840 gatgagttec ctacattgat cagtectaaa actgatteat tttetaaatt agecagggaa 660 ctccagatgt ttctgctttg gccactcagg cagagataga gagcatagtt 900 tgttgacctc 1020 ctttcattga cagtattcag cattgtgagc gtaacagcct acattgcctt ggccctgctc 1140 gaaggccacc cattcagggc atatctggaa tctgaagttg ctatatctga ggagttggtt 1260 ictgtgacca tcagctttag gatatacaag ggtgtgatcc aagctatcca gaaatcagat 1200 cagaagtaca gtaattetge tettggteat gtgaactgea egataaagga acteaggege 1320 ctettettag tigatgatit agtigatiet eiggagtiig eagigtigat gigggiatit 1380 acctatgttg gtgccttgtt taatggtctg acactactga ttttggctct catttcactc 1440 tteagigtic eigitatita igaacggeat eaggeacaga iagaicatia iclaggaeti 1500 cacagategt tgttagatet ttatttttag ceatgeactg ttgtgaggaa aaattacetg 1740 teatitgatt atacggggga gggteaggga agaacgaace tigaegtige agigeagtit 1680 tettgaetge catgigitea teatettaag tatigiaage igetaigiat gggittaaae 1800 cgtaatcata tettitieet atetateiga ggeaciggig gaataaaaaa eeigtatati 1860 ttactitgit gcagatagic tigccgcaic tiggcaagit gcagagaigg iggagciaga 1920 aaaaaaaaa aaaaaaggo cacatgtgot cgagotgoag gtogoggoog ctagactagt 1980 tcagtttctc agatgacttt tctaaaaatg ggtctgctac atcaaaggtg tatactgacc tagaagtatc ccacaaaagt gaaattgcta atgcccegga tggagctggg gcacagaatt gcccatgac ctttctttga agaacataca acccaaagtt etgtaetgga gagacattaa gaagaetgga gtggtgtttg gtgecageet attecagetg agaaaaagag tgctatggct agaatccaag caagaatccc tggattgaag cgcaaagctg aatgaaaacg cccaaaataa ttagtaggag ttcatcttta aaggggatat ttettgtgaa agaagetgag aaaaaaette etteegatae gacagatcac catctgctat attttcagca gagctgagta aaacttcagt atgttaaaga ctcttattgc tcattgcctt aaacccaaag gcaaataaga

<210> 23

<211> 3305

<212> DNA

<213> Homo sapiens

00

360 420 909 1440 ticctaagic icigicagaa itgagciica caaiigciaa iggiigiiii cigigagicc 480 aaggatatge atgatteagg gaatgaagaa teacaggett gggeagtgtt 540 99 220 840 stocoteate agactgigae titaacatta attiggaate cigigageae tactotgaag 900 gittgigitt iggcaaatoi titticiiti tigagacagg gcicigciaa atatigcica 960 getggttge aaactecttg etteaaggga teeteceace teageeteee aageageegg 1020 sactgragge acaagecace atgretgget gttttttgge aaatettgat tgtgataage 1080 eccetggag gatatgatte actttatgtg atteatetta tteacaggte tgtgagggae 1140 igcaaagcit actcaggaaa tgaaaacaaa tgatggtcat giigcagtit titccitgaa 1200 1380 stectgaggt attaggacga ceatactgee tetgagetga anacatteaa aagtteacat 1500 ctaaagttca agtgcactga ggtgtcggaa cgctgaaagc 1260 cetgitigg gggataceat teacegeett eageceagat gatactitee titaaateig 1560 estetetets tetataacaa agaggaagat ggaaacaatg tteatggaaa etgetgitga 1620 agcactgitg gcctactgga tittgtaaaa actgggacca tatcctgtgt ggatgataat accaagatga agccactggt tcctgccttc aagttctttc aatgattgtg ttctcttaac agaggtetet cagtegigta tgaccetgia acgiggaaat atgttttcaa acgaatctgt ttcagagctc ccacctgacc agcccagcgt ggaccatagg ttttgttaca ctttaaatgg accaacacct gagcagttca aataaaataa ctgaacataa ttttacagtg tetetecagg ataactacaa ggtaaacctc tgtatattga gaccttggca taattggtga tcctgaagaa tacceaggea gtgtgcagga acctgtctct taacatctca agattagtgg gactagcaag ttgccaactc agtccttgta cttcgttaac ctcactgcct taatcagacc gatttcctgc gcctatggtc cccgtgtgat ccacctgct caccttctca tactaccaaa tgtggtgtaa caactggcta gcaaatgccc agccttcaga acctgagggg gaggacgtag ggtgtgactg aatggtggct agaagtgaaa actctgtgca actaggactg tactcagtgt ccacagcagt atggggcttt caacaagtct atcgtctttg caaggttgcc tttaaagaaa tgtaagaaaa ggatttatga gacaaccga accatageet gtgtttgage acctgttatc gattgagage ataaaaagc aacactgtg agtttttat ggactegtg ccgtagcag atgaggaaac attaagteca ccatagaa cctaccttg tecegteatg gaaggcatag sattttgtct gaatteeteg cttatcacac

2220 2340 seceetigie ecaceacice egecateige igeaggeagg aaggeaigig agigiaegii 1680 ttettecagg agacateagg teceetgga tteaaattaa gtgeaatatt ttgeaaacag 1740 2100 2160 2400 2520 2820 ggaaatetee tgaaggaaaa aaatgtgaca gaatgtteea tagtetgaga 1800 ctctagtctg gagctgttaa cagaatctgc tagaaactag ctttattcta acataccgta 2640 ggatctaaat cetectacet ggatcatgaa tteettigaa ataatteata titteatiga 2700 teteactaa atgteaaata acettgtttt caettggata ggeteageet acetggeata 2760 gtitgiicte ticaaigigt aaggagatta aatgacatii tagaaatati acaattaaaa 2940 ctcgaaggaa actittaatc tctgcagtit attctctctt aaggaataaa cactcccact 2880 tatgctggaa ttggatattt aatttatgtt tgtgtcaact 3000 ottgagtigg ttatticaag otcaaactot gaatatgatt aaaccagaac accecacce 3240 caactgecaa aaaaaaaaa aaggecacat gigetegage igeaggiege ggeegeiaga 3300 gaatggaate gitgageati tagtacaagi eeagigigig igagegggae itaggeagei tagtaaatte acaaacttgt cetgatetea iggetgiete teetiteati gieagactee eeeiggieta eegegitgat stgtatacac tgatctttca agtctgggag acagataagg aggccaggtg caaggcaggg aggragagag aatgitgige ticetitage titigiatit egaiggeeag cattacceti accigizzg catcagacte agegigget gagigetgag igiaacitae actectaaat sacacaccag ggattgagtg ctgctgttag tttagagaag gagagtgtc taaccettga mageteggg ceteggtegg ecceteting tateteggas tetticeang caccacting totgggaggg tocaagaaga cgtaggette atttteacae cageccacae acteegteee ctgtgatccg ttattttgc agtcttgttg aaagttcatg aaactttgta ctttttaata agatgataca caaagatgga tcctgtgggt agetecetta taaacaataa ctcagcctag caaatgtgct ttaatgcaca cttctcagac gtatettet ecceagtgae agaagtagag aagagaatgg aaageageae tgggcaaacc tgacatagtc caaácactcc ttttttttta agcgtacaat tgagtggttt cacgcatttt tggtgataaa gtattttgga ttcagagaag ttcatttatg gtaascatct acattggatt ctagcactgg gtttatctgg ggteteteag ccactatcta attccagact agcaccacct atagtgatgt agctgtaaca cccaccct tgggtgggta atgaaatctt ctcttcttag cattecagtg teaaccatea ggtgaagggc aagtgettgt aagatgetgg ctagt 3305 PCT/JP01/01631

WO 01/66733

(210> 24

<211> 2254

<212> DNA

(213> Homo sapiens

(400> 24

gggaatcaga tctaaattaa tatgaaacgt atgcttcttt ttatttacca 60 tggttttact atgattttgc tggtcatgtt cactgagegg actgcccagt 120 88 420 agacticta acaccecate gigititaaa gegigigetg tietigetat ageceageat 480 teggtatet gaaacettaa atcetgtace ttectatgte aaaagcaage catcacgtgg 540 gtactaagg tacggggggt aatccagagg agtgtgcaaa cacgagtgga tgtttcactg 600 itiggggcac agagaaaat gggaggggat cgattitggt gitticigcc ittcagccta 660 22 840 38 96 tatecageg ttetgaetge cagteagagg gacagagaat gtegteeggg ggageetteg 1020 ittetgacet aggitgaiggg igceetigag aacgeaagga iaagaacaae giigaaigga 1080 maccigget tagaaactet tgagettgag gggtgtgaac aggacetetg agceteteca 1140 macagaacgg aacttaggec aaagcagtat teacaeegeg ageageteee gtegteaett 1200 iggacgcagt agcacgcagt ggtagaggca tcagacatgg ggaagggagt gacatggtac 1260 tgataaacaa tgacagggga cacctaattt gataccaaaa tetgttetge ectggeett tteeteettt tgetatttea taatttacat cagececeat taagteactg aaacagagaa tgatggtaca cgagagagcg etgetgteet caagatgatc actgaggagg tggaaccete ctectettte ttgttttgat atctgtaacc ttaaacatct cgagggactc gtctggacat taggcctcca ggtagttact gtttggccgc ttatggaggg taaagggttt acatgctata aaggcagact taatatcacc cagggacccc ttttagagaa agttattetg ggagaga agagatcaa aggotgggaa acatggcctg aaatacgtca gtaccagggg cctaatattg caagcgtaag gggatgggag tgggtccagg atttcttatt atgaggcgta tcttggtact atcagtaaaa ggtgaaattt ctccaccggt tattatagt catttaagt atateceat cttttgaagg aggcaggaa tectecaaa atteaaata teceattet tcttaaatt tegteggaa

caataaccag tgcaggcagt tccacccaca ttctactcag ccagagcagg ggctggcctg 1380 1620 neagtaaaaa ggataggtgg cetagaaata gtetgtaatg teaacagaga aaaataaget 1740 atgtgegtte tgaegtggat tttactaggg etgtgtgtgt teageceaaa agaacaagag 1320 cettegtatt tagatgttat taaaaaccet egataggaag aaategecag gggeacatge 1680 nataatggag ceggtgagag aaggeecagg geagteacag gtaaataaga gtaggaeett 1800 caaggiccaa gcagaagagi ggggggggc agggcagiga gigigcacci ggcagcgiig 1860 ttgaacagga agatgcagga agtatgtggg gctgcctctt ccaattaatt tttgtgataa 1920 2220 gaggtggcag tgagccgaga tcacgctact gcacttcagc ctgggtgaca gagcgagact cacgcctctt gtggtgtgag gagaaatct ggctgttgga cctaatgagg ggggacttga ctggttataa cttttgagtg aatctacata aaatttatct aaaattggcc aggtatagtg cctcagcctg taatcccagc cagettggee ggtggcatct ccgggaggtg gaatcttttc tcacagaaca tgaggtcagg agttcgagac tacaaaatt agccgggcat geetgtaatt eegetaett gggaggetga ggtgggagaa ttgettgaae geggagatgt gtgeataaca ttgtgtgtgt ctggggtaca gccagaggaa ctgtctcaat ttaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2254 cctctgcagg atataagcca actactccat ctggtgctca actttggaag gctgaggcgg gtggatcacc ctactasasa tctacaggag gaccetgtet

<210> 25

<211> 2393

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

cctactggtc aatttgagat gagatttggg ttgggacaga gccaagccat atcacccage 60 attgtagtaa cagtctcact ggtgacagta acggaggtaa tggtagtggt aataaaatat 120 atattitita cigigcitigi tittigagac agggiticac ceigitigce aggetigagi 180 gragiggrat gatraiagri racigragri tigaactrci ggrittraagr aatrotrcig 240

1080 1200 99 caagitete cacatteete teaagaeaet tiagggaige tiggaaette eigitataee 960 saggtgatet teetggaaat gaaagaaaga accaaacaac agaaggecag atgagttggt 1260 gttacactgt aacatcttca attagcaatt tattaagtcc tgattactct gccatggaca 1320 ctaaggaag tagagtagat tttcttaaaa aaggaactet aaagaaatta aaacagaaaa 1380 tttaaaacta tiigicaact taiitaaaaa tagiaataaa cgaitacago cgggcacagi 1440 ggeteaegee tgtaateeea geaetttgga aggeegaggt gggeaaaeae gaggteaaga 1500 gagogagaco atectggeea acatggtgaa acceegacte tactaaaaat acaaaaatta 1560 1680 1800 1860 goigggegig giggegigig coigiagico cagoiacigg ggaggoigag geaggagai 1620 aacgtagtga gattetatat aacaaaaga aaaaagttat ttaaaaaata aataaatagt 1920 ticcaaaaac ataagaggg tatigitita tatitiggca ttaagagaag acaaciggat 1980 ggagttggag aacagectag gcaatatgge aageceteat etctaaaata aggccaagat gggaagatta caattitit aaatigiggi cccagaaaca ccattitgag gaaattitcc agcetgacag teattatget ggatetttga aaggaggeta etgaggtage taaacacaae eccaacaaag tggaagacag gcaaacagta cctacaatct tttaacttcc atcagecta gagateetea getetacaet agateeecea teacaggeet tgagaceaae tgggaattat etttttttt accatctica ggcaatacag aggctaatgt ctgcatcata actatgattc tetacatatt aatecatgtg aettiggaaa igeatagitt taetgagtaa cacgccactg tactccagcc aatgtgaagg ggggaagggg cctctgacaa cagtggcagg tacttaaaaa ctcaatgctt cttcacaaat acctageate ataataaaca cttacacctg agttcaagac atttctaatc ttcaaaacaa gctcatatct gtaattccca gtactttgga ggggggcat aaaagactga taatattetg aaaaatgget attacaggta taataacagt aattactgag aagtgggaat cacaatttgc agactatcca getgeaaatg acagatgtee agagtgcagt gagccaagat gtttcaaaat aaataaataa aactgggccg ggcacggtgg gaggatcagt tgagcccagg aaaagggcac agcaaaagaa cttatatgag taagtaatac aatttacatt taataggtga atactgattt attetgggga cagaaggcgg gcgagactcc tttaataaac gcctaggtgg cagcctggg aagtactttt cgcttgaacc ctgagccta ataaacaaa agagccagg taaaaggtt ttgttggcag tagggccc ttttagata ggcatggtg caccttggga tgctcagaag accttgggag

totcatattt gettetgeat teaggettgt ggtateacae attgeaegge etaeteeatg 2040 ggacccagga ggtggaggtt gcagtgagcc aagactgtac cactgcactc tagtctgcgc 2340 cactecacte tacatteatg aaagaatgag taaaaaaagg eetggtgeag tageteatge gaggcatatg agaattgctt aggagtttgc attagtcagg gatagtatga gactctcaaa aaaaaaaaa aaaaaaaagg ccacatgtgc tcg 2393 acttgaggcc aaatgcaaaa tgggcagatc gteteageta etegggagge cctctactaa ctgtaatctc agcacttttg gaggtccagg tgaaaccctg gccaacatgg tgtggtggca catgcctgta gaccagettg

<210> 26

<211> 718

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

cactgitggc ctactggcaa aaaataaaat aaaatatata ctatcitgci ccicagaacc 60 agtegegaag aagaggaag gcaaagaaag aaattgagca tagtaaacac agcattttt 120 gtaggetet tatttaaaat gtgtgfgtgt gfgtgtatgt gtgtgtttet gagtaagtat 180 gactgggaa aaagagagaa gtcaatcaaa agtatactgt gcaattgaga gaggctggcc 240 caagattaa aactteetgt gggtaateta aetgtgagta gataggaate ggecatatga 300 360 gccagigaca atcitcagit aagaagiaag itaticigac ciaaaaiici taicicigcc 420 480 cgaaatgaga tcaataggaa atgtgctttt tgaggaaatt ttattttagt accaaatgtt aattaagcat cattcaagca aaatgaataa gcagcatttt tcattgcact asatacctgc atgccactas totgtascat tttaccagtt cagatgcctg ctttatgigt gictgigtig tittgaagag aataaaggaa ataatactit gcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaggccacat gtgctcgagc tgcaggtcgc ggccgcta 718 aaaaacaaaa accettatat acatggaata gttatatttt tgttttcatc actttggttt ttattttagt

<210> 27

<211> 2214

<212> DNA

(213> Homo sapiens

<400> 27

agcatecag taagaagace tgceteaaga ggtgeactge ggtgaceagt ggaggtgaet 60 gttggagee tggaattgga aacagattee aagetetggt ggacaaacte tecaggeetg 120 stgggaatea cagetgggggg agaceteate etggetgeet ggceacagge ecceaetete 180 ccetggggac ttcacetgct gccetttcet tacetgtcac acattgagce 600 egagteaag gecaetgtae aagtagtgee eeteettee eetggeeaag eeteetteee 660 tgitcagga ataaagaati ccgaggagcc cititiagic aticcciict cccagaccia 720 cgaatggtg cgtcaggttt ctggagcctc atttcccttc cccagacatt ggcagaggtc 780 ettgggeta gattitetet tetggittig titetigite igeetgaetg geegetgget 840 tcactgtgtg gtctcagggg 900 cctgtggctc 1080 eggeagggt gagaggtegg tggaggatet ttetgtgtgt tetetgagta tgeageagtg 1140 agtigaagg gaacagggcc caggcaggca gcaggacgag gactecteec atetteacae 1200 tgaaccagt cagcotggaa gotacaagtt ctcacctgcc tccccagaat gaacatcaga 1260 nanggoanaa otgaccaggg otgggatggg ttigggtcag ogtggtigga gggoagootg 1320 iggateeetg cactggagte etgetgtett egatgeaggt tggateatae attgttaeet 1380 gecactest estaggacsa tseetststs sasasetsse ttetetsete cescetsste ctagagítica gagacaggaa gigaitigtic taagciaaca cagcaagitig ggcaaaacct tettecagat gtgaatgaaa cetgcagget cttggaaaat tcaaaaaccc ctccaggcta gccccaggaa tggccaagtg acacgaagcc tgacgtagac catccctgga getgtggacg etggtgggag ettgagtetg gtetgagtet tectecease tragerers teggeteggg aggaagaga tgagggeete geteetggtg agccettige teetggeetg ggetetgatt tgettettag etetttggag aacagataac caggagecae tggaeteect gaatgaaace saaagaatee tgettecace aaceaageee agteageggt tecetaggaa ttctgagcag ttacggacct tggttctaga caagcaattt caccacttgg gtggcagacc tgatgaagg gaacctcag tcattttcct agctggact ccacaaagg

tectteetge tecgaacagg tecegtgtga geceetgeee cegaattgea 1740 cctactgtat gcctcaccct ggaatagcag aatgctcagg gggagatccg agaacgagaa 1440 ggtgetecea geceeaggag ettecagtet ggetetgate ettggeegae etagaggaaa 1500 egeceetttt gigetaaigg igeagitigi gieceetei geceateaei 1560 tgetgteeca tggacgetee agtetettee gtgtgtgtet tgagteecta actagacagt 1800 gtgetgtget tgtteetgee tetgtgeett eccetataet geteggaeat gteecettte 1620 Lagetecets assgraasss actsteatt cetettsast ectaceasss tetascaess 1860 gactgggcte ctaactetea ggaaacaett gteggetgae tggtgeetea agegetggag 1920 ttgttggtg gccggtaatg ggcagtgcac gtggggagag ggtatgtgag ttaactcaag 1980 ggtgeettit ettgggetgt gggetggete eeetgggtea aaagtggatg teggaggeet 2040 aggetetta ectectiggg geagigggag cateagggae ecceaecee acceeggete 2100 cccagctaag ccettetgat ccacggggce cggettecea aaccacecag tgcaggagtg cacggaagtg gtcgtccagc ctggatattt ctacaggttg ctgactcctg eggagetga etgagtggaa taaatgttet eteaseaaa aaaaaaaaa aaaa 2214 cceacattcc ctctcctcta

<210> 28

540

(211> 2016

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

960 1020

120 88 240 300 cgtgtggiti cigtgggtgi agggacigge cciggicaig igtcaggaag ececaaicea 420 gacataggga aataaggtte caaagaaaac ettacaettt tatteagatt ctcagttgta ctagaaaagc gtttcagtat gtgtctcttg gggaatctgc acettettgg teactgeact teatageceg geatateact gagaatteag aaatetgact cagagaaaat gagcccgaaa caatggttct ttttattttg gaagtttcag acaaactctt ctttacccag ggacgaatac atcgttatga gttcaggtgc actaaataca taggaacacc gaaaattg aagaaatcta tggatccttt tcctgggaag actgtacaga catacgtatt aacacatcta ttatgttggc

WO 01/66733

(210> 29

<211> 2730

gaatggagca tcagatcttg aaggtcgctc attgcttttc

aaactetetg aaggeegetg cataagttga

aaatggacgg ccaaggeact

cttcctaatg gaaatagagt

atggcaagag acgggtgata

caaagggetg ecceagaage

gatetgacte tgttetegeg eccatetgtg

cttggccggt

ttcattttac tgtcgccttg actgagccac

gaagategte gttgattctc cacgcataga

(212> DNA

(213> Homo sapiens

<400> 29

tactaatgt cetgitiiit aaatgaacat attieticta acatiictaa caattatgaa 780 sattitetee etaagigiga etittitetta igietigggg taicagatti acagegiaae 840 itgigatit caaatigiag tagigacigg aaatitagga ticigiigit icataacaci 900 aaatctgca gcagattttc aggaaaatgg tcaagattca cagataattc cttccttatt 960

Agccacagte etectaggea atgeeteetg etggettagt gggtttattt

eggiccett igcgigitte caateteigi itteggatei gggattetee aceigitaca 1140

acaaaataca gectegetga gaggegeate gtggaaaaat

gaactttcct

cgttcactg

sangcagect ganganaete tantatiggg accgagigga gagaiggang agenteaten agtestecc sccgcacats cgggaggcgt cccaggcagc attgctcttt gtacatgaga

cettacagat tttacaattg tatggttatt tctgaatttg gttaatttgt ttataagtgt etggacatt taacagaaca gatgcacccg attatctgat tagaaatgtg tttcaacaca 1320

aggatacca ctgtctttta tgcattagac tggtaaccag ataaaataac cttgtaaaac 1380 gatetttta igtaagaaaa atacaactet cacetegeaa acatteeigt etgitgegga 1440 gaacctage agcaggagag gagccagggt cagtccactt ggcctgaaag ttaacgtcat 1500 1620

ctccctgctg gttgatataa

gtcaaggggt ttctgtgcat gcttttgaag tattgtgttt gggcttttac 1560

atattcagat

aacatgtgcc tcactgtttc gcatctacag agagagtgcc gctgagagag gagcctgagt

ccagatctgc attetetgte cteaceactt

aacgtcgagc acaaaggagt caaaaattga tcagggctgg

atgtggggat ggateegtge

cacgcctaa aatcctagca ctctgggagg ccgaggcagg aggactgccc

sttaacatag caggaccetg tetetacaaa aaaataaaaa aaateagetg ggeatggtgg 1860 gtgeacttg tagteteage tgtttgagag getgaggeag gaggatetet tgageecagg 1920 agtitgagea igeagigage igigaiegig ceacigeaci icaiceegg egaiggagig 1980

agaccccatc tcttatttaa aaaaaaaaa aaaaaa 2016

cactgitgge ctactggtga aaaccactge eccagacage aatatgtitg acctgaatgg 60 120 cottagaaat actgigigig aacttagaaa agigcaagaa gacaggcaig tottigacco 180 aggaatgat cattigciga agaiggigte aagigaacet agaitaacag ceeteeacte 240 360 540 420 480 909 99 22 780 tigaactica agegacaate titgaacace cetteteatg tgattiaaaa tgaaaceati 840 tettetagee agtaatagat ttttttttta attgetetge ettgtgeega 900 goagctaagg attttatogg tagacttaag agctttigte ctigiggata tittagigga 1140 sceatgatat atatttaagg caggeatigt aacagacata aagacaactt atcigitica 1260 graggaagga tteagtttat gaacteteag accagateat gttgaacaag gagaetttga 1320 egtgtgtcat gagaaaactc attctttact tcccagtcaa tttaaaggcc agctatcctg 1380 cattecaate titteigtae etceacicag cacagiteat giteagiaga igeigaacai sagatggata tecagigati ectagaaigg gatatageca gagaacaati etaigeacee tacactgaca gactecetta ageaacacea gatgeteetae tggtaettga agtacatgae aagcgggttt tgaagctggt actgtatgac ceaccegta gragttatat tgrcccttgg tttttattra gtttaartar tgtttrcraag staaatgage taataagett taaaaaaaaa aaaaaaaa ggetgaatte ttttttette cagccatggt gcaacatttc atcactggca tatctgccta ttctccagaa ttattatgac tattcagctc actttaacag tttaagatga atcttttgat gtctgatacc accaaatata ggtggtaggg accacatcag teteaataet gteattttae actgaeteag ageagetgae tteatteett tgagcaggcc attagcttac ttgctgggca tttccgatag tcaatatcta tcattcgtct tcttttccaa actacacatc ctcttgttat tcaaatactg aaacaaaatc tttgaagtet tgaceeteca tgaatacetg aattateage gataactatg aaagccaaat ggccatatta gagcaacttg tacatttgac ctgatttgaa tggaaacaaa gtgtgcaaga agagtiggag gctggccctt acctttttgc gcctcattga gagatgttct actctacttc ctaaaggggc tggaaaagtt cttattgcct

8

WO 01/66733

1620 1680 atgaatgeae tggttaaaca ttggaaatag tttgtttata teettgtete 1440 tgecatice etctaatect gecatactea gicaaaagga atgactiaag atgaagatga 1740 1980 aggectaggt 1500 catetgete gagtetaaaa tatacattgt atataagaat tggtgattag aaaagcaaaa 1800 acctaaaac ttaaatctag gagtctgtat actgtctcca tgtctccatg cctcaggtct 1860 gttctttggc 2100 2220 2640 atctaaatc tttgaacagc accattcaac caatctgagg ccttgacttg cttgtaagat 1920 caactitga caaatcigge icigcigace cigicacice cagaigiage aiagacicei 2040 ecticettat igaicigeig giteticeag aicatatici ggetaiiggi aiggeiggee 2280 ttotgaagg taccotgott gtotatttto otgactoago tottgootgo otttttoaca 2340 gtigetgea attagactea cegigaggae tacagicaat iicagiciai etigigecea 2400 stacaacaag gatttttaat agtaacaacc cacacctcac ccactaggac tcaatgttca 2460 aacaggaag gaccattgct gcatactcct tgaccagcaa cttttttgaa gatattttta 2520 aggeetetat teetgtatgt aattgtteat titeageace tggaacetea 2580 2700 ttgatctata satteteaga gateggetga gttaaaaaag atgacgaett gattaceaa gaaagtaggg gasactgasa getgatgtac etgactgget etgtaagate agaaaactgt ctggaaggaa tacagcagtt cgaaagccgc gtccatttct ctccttcagt ttccaattgt tgagteegat teaceagtae acacagaact gtaceagtte aacetageaa aatttacaga aattgtgatt acatgactcg actctacatc tcgtcaaaca ggttgactag atacaacta ttatttgtta agaagaaatt atcgtcaatt ttctactacc agctetttt ttteetett ggttttteet ataetttaea gaaaagaca teaagtetga tigaggataa ggeettetee tgagetgaaa itccagaata agcectatgg attaacecet gagtacecag agtaaaaact aataaaatct aaaaaaaaa aaaaggccac atgtgctcga 273(gccctcaaca ctggttgctg tagactgctc agctactega cetctaggcc aacagaacc gatgagcaa gtgcagagt ctategggt ıgtgcagaaa

<210> 30

<211> 865

<212> DNA

<213> Homo sapiens

180 240 540 aaacacacaa aaaaactgag aactctgctg tttcagatat 120 300 360 420 480 909 999 780 720 840 nnnnnnggcc nngnatecte gageaeggtg nngcetaetg etageaaac geattetetg agggggettt ceacttagat tgagaatttt atttgaaaag aatetggttt aataatatat tigigciicg agtiggigti tetticagig taaigcaige agiggicaca tagaatggtt acctgtggct cagcagacte atacteaatg geactacag geettateag aegittiata caageeigga tigeitagia ggggaataag aaatggcatt gtggtccgag gtagctgctc tccccactga gagctgagcc gaaatataag gatatgecea agaagaetag aactataaac anggccaatt acacattaac tangcatatt ggattttgna atttgaaaag ggtntaggaa tggtgggctc nttgctgatg acccaggagc ttgttgccan cacacettet gitecectee iggeeigige agaatgiaaa cacatgtgta acaatcaaaa agatetteat gggttagaet tgetggteag accoagttac tcataatatt tggattgtat ttgttcgtaa agaattagtg ttatatacca tatagaactt actgtcagtc attaaaggcc caacccaaaa agganttgat ttgaanctga ccantactac gcaaacacat taccaaantt cctccgaagg atntncctaa aancaanttn tggng 865 acatctgaaa tagcaaaaac ttgtttagct nngnnnnnnt gccataacat ttggageteg aaaactgtt ggateceace tggatctaac

(210> 31

<211> 876

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

gngntgnnnn nntgtggett tttttngge ttttnaaaga aaaatgttaa gaettattea 60 agaigigiat caggiaitat aacaaaacag cagaactica acctitiggsa atacigiaat 120 ittacatece titgatgeae aagteeaagi atactatiti attacagate attetatagg 180 ggactacaag acatgaacta agaggaaatg tgcacagtca caatccaaga atatcagctc 240 PCT/JP01/01631

gggagtgta cactgtttgt tagaggatga agcacatcct ttgccatttc aaatactgtg 300 ccaggiggag gactaggaag gcicaaagai ggicaiggii gacaagcaci citaicacaa 360 99 480 22 gccaaaaata tggcaactgc ttcaattgtc aattgagtgt ccttaanana gaaancggct 780 ccctanteaa cacingaggg aaaataginc catincaita agacaannti gggnaccita 840 cacattttat gtcaagttca tacacaaaat gtncaacntg tcaagtactt aacacanttt cagcaaagtg agcaagctat catgaacatt tacanggett ccaggaggga ttatgactaa actctccagt ttataagcac aagtccacat caaattnaaa aaagttatga catgincacn tgtaagtcag acatteagtt gtatecteca gacagaacae cacaccaeta agettateae ggngaacaea ttteaaaggg caattaacta acaagacttt ccagctagca ttttgttaac agcctgtgtc aantttcaac ctgaagggaa antataatca ncaagt 876 tgctcaatgg caagaacagg acacatggat cacacaaag ctcaactcct

c210> 32

<211> 2274

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

cactgitgge ctactggtag tiggittiag ataatatett etactgecaa actictggea 60 tgaatttcaa aatgttataa aatctcttga tatgcttttg tttttccttt 120 ctcttcaatt tcttagtccc tctgccctct gtaaatgtgt tgagtgatat 180 240 300 360 420 tcgatgcttt 480 agecaaaage tgaatgacea cegttteegt agttteeact gttttgtetg catagaattt 540 ctctgtaaag ctgtggccca agagaatgac ctcattgact tctgttccag getgagaat etteetete ggeceactgt aacattgcag agtttgaatc ctcagtaact tgatggccac agcaaatggg agagcaaaat gttggcctac acaatttat togoottigg igitagitgo catagigotg tattigaaaa cgcagaggtc gcaaagttct tgtattgaag tcgtgaagga ttcctcatga tagccatttt ttgtcattgt aatttacctg agctatcaga ggattagagg gtcacaggaa

720 tectgaacta caagcaaaaa tgtattttgt ccaatgteac aaaagtgaaa atgttactaa 600 99 accatgaact cetgacatec ceactecagg gteatteatg acattgaaat 780 acactgtaat tettegaaaa gtaacagggg atggaaatea gacetggeeg 840 8 cctaaggcag taacatttaa acttcatgtc ctagcacccg 1020 ccetecatet gacceaaaga taaaaagge ateaagette atggttatge etaagettaa 1080 aaattccett cccactact aatattgagt teagcagggc cccatcttac ttatttttca 1140 aaaaagttat agctttgaat tatagactat attactaaat ttggtaaggt agttctttgc 1200 ntgaatggga atgigtgica aaatactitc acaaaaggca igatiacaat ggaaatgccc 1260 agaittaaci aiggiicigg igaaicatag aagggagaga caalaitiga ggggagtita 1440 1620 ctttgcctcc agttttgcta accctaaaaa gtatttcact aatttcaagc actgtttaca 1320 ctcaaatccc aaaattggcc aaattatata attctcttaa attttcattt ctgtaggtgg 1380 tatacaaagg tggaaaagca ctcagaatct gggaattttc tggttggaag aacaatgttc 1740 tectiticea aatiggaata aagacteaga attaceeati eticataate atgietgati 1800 2220 agaaacacte tecaaggett atggetagat tatgtaggte actaceatte aaaactttte 1680 ggtacataca ctccaggaag tctcaaccta gaaacatttc caacctaagc atttaaagga 1860 aaactggete attettetga eccaaactea aaaaatatga gtaettgegt acetecattt 1920 ctgcatgaag attttaaaac agatttcatt tttttctgtt tattttggga aggtgcgtgg 1980 tettagatgt gitgeatati tigigititi aegiteeaaa etetiteaaa ageigeegit gtgtgtagta ccgtgatctg aagtaggaaa tttaactgac atagaataat acaaagctgt ttggctgtat tgacagcatg tggtgttttt acaaaagcaa ttctaggaga catggattgg ttatttgatg aatcagaaat agacctaata attecaatat cectecatta actagtteca gtgatgetga gagacaeage accetgigge aggiateaga aatataagee teageagagg giaacigaaa actiteaate caaaaaataa aataaaataa agcagggctg aacacttaat ttgacatgaa tgagcaagcc agaggagaga ggttgaatga agcatagcct tggcttcata ccacactitt igigcotigi attatcaaig taaaticiga aigiigiaca gtaaaccigg atggactict tagaaaaaa aaaaaaaaa aggccacatg tgctcgagct gcag 2274 ctgtggagat atcatgcctt atgaccccat tactgaaaca cagacattac cacateteaa acceatacea eteteaaett gaagcagcta ctcattgctt tttccttttg gaatgteete gtgaggtgga gggtgttctt tcaagtgatt gccagtgtct ttagtcacta ggcaacttgt tgtggttttt gctgaaggac

<210> 33

<211> 2465

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

cactgitggo ciaciggoaa aiggaicaao aicggoiatg agggigagga giigaagooa 60 ccgaggagga cttcggggac accaagagaa ttgaggtgat ggtgggtatg 120 agaagtacaa cgaagtgacc 180 ncessesass cearcteaa geageages ctgccagec ggaaggegag ctgcagcacc 480 aaggacagca cgagcacccc caacaacctc 600 tacgtttgca cagaacgccc gggggctgag 660 gcacccacg ggtgcccct 720 agcggagccg cctggcacgc 780 ggcagggggt 840 ccatgaggct 900 gctgacetee 960 aaactgacce gaagggttac cetegatece tetaaacgge agaactetaa tegetgtgtt 1020 tegggegeet etetgeecea gggateeaag ateaggtege agaegaacet gagagaateg 1080 egctecgatt ccctggagt gtgaagetga ccagetegeg ceeteetgag geeetgatgg 1200 gegracetga ggtcacaagt tgccatctac ctigggatca aacggaaacc gcccccggc 1140 cagetetgeg ccaggecaca geageegeee getgeegetg eegeeageea eageegttee 1260 cgcccaggg catagogatt totgiggece ateceetgea eceetgeace ceaacgeag ecegaegage ttccagcaaa gegggagtg ggagtegagg getgeeeee tecageeeea tggteageag egeeeaae ccagcgcagg EEEBcceeeg ggcaccagcc acagcaaagg gcagcggagt teetetteea cetaccaccg acggaacaag gggaccggcg geacceetge cegeegggg geecegeece accaccaace tetteaccaa ccacactggc caaagagtcc ttgaccagcc tgggaaagaa aacagctcag caggaagact gaggagggtg gacaccacca gggggtggtg ggggtgtgca gaatgggccc cetgcetete ccatcagggg ggccaggtcc ggcgcccagc cagagatece agageggegg cagaaacacc cctggcaccc ggttecacca tecgeageae ettecatggt tgatgacccg gggaagaaat tgttgccaaa tcctgctggg cacgggtgcg ccagtcacag tacacagage ctggccctgg cctcctagca cgcccgtcac geeteeceet ggctacacac Sccacctacc cccaacaagg

1740 getegectg cetgeaeggg ggigegggeg ggecegagee cetgieceae ticgaagigg 1320 aggictgeca geigeceegg ceaggeiige ggggagiict eileegeegt giggegggea 1380 egecetege ettecgeace etegteacee geatetecaa egacetegag etetgagesa 1440 cacggicce agggeeetta etetteetet ecetigiege etteaettet acaggagggg 1500 ggaggggatt etecetttat cateacetea gttteeetga attatatttg 1560 SEEsctcage EEEEEgaget Egeacettee tegageetee agreagteet gteeteecte 1680 gggcagggag 1800 gaaggatgag 1620 Metgetgag cetaaagact ggagaatetg ggggactggg agtgggggte agagaggcag 1860 attectiece etecegiece eteaegetea aaceeceaet teetgeecea ggetggegeg 1920 sgeactitg tacaaatcci igtaaatacc ccacacccic cccicigcaa aggictcitg 1980 aggagetgee getgteacet aeggititta agitattaea eceegaeeet eeteetgtea 2040 cegaggecec agitectata tegggecece catteateca eteacaetec cagecaceat 2340 ttacactgg actctaagcc acttcttact ccagtagtaa atttattcaa taaacaatca 2400 ttgacccaaa aaaaaaaaa aaaaaaggc cacatgtgct cgagctgcag gtcgcggccg 2460 ggagggaaac gococteae etgeageetg tigeceaata aatttaagag agteeeece teeceaatge atttteette cetgecetea cetgeaaatg agttaaagaa gaggegtggg sterrerter gaagstaagg atgetegter aagaaggeag gatggaacte grecteatee aatccaggca giggititic citicggagc cicggitite icaicigcag aaigggagcg gggcaaaga tigtcccctc tgctgttctc tgaggccgct cagcacagaa geetaceaa gagggeacet gaggagaett tggggaeagg geaggggeag tgaggaaatc ttccattcct cccaacagct caaaattagg ccttgggcag aaggggccag tgaccctagg taga 2465

<210> 34

<211> 2280

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

WO 01/66733

ctactggcac ttttttaaat gccactgggg gttatttttg ctttccttgg 60 gacetetgga ctaactggtt geteageaag 120 300 360 540 cacagacat ggagteccag ecceageaag getettetgt teceatetgt tgaeaatgte 420 99 22 840 1260 1320 1380 satageacae tacageetee aactettggg etcaageate acgeetagea gtttetggtt 900 ctttaacag caaaaggaaa gagaggttet gattettace teagggtttt ttggttgtte 960 ittgittitg tittigitit igittigaca cigcagagca caaggctaaa ggitacagci 1020 gaaccaaagg cagagcaagc agagcccgtt gtctgggccc cacaccactg 1080 eaggoaggig gatagaagig oggocotict catagiatgo coataagica gggoataggg 1140 tgtcatgttg ctacaccatc ctgtcttctc agcatctcct tgcctgtttt 1200 octatitic eigecateat eigetatite igecactici eitagaetee tigietigeaa 1440 sgcccaagct agaactcact gtctatggca gaaggacatc cagagcccat tctggagttt 1500 estitittee tietgecaga igetiigigi eeigietiee tieeteetea taitieigii 1560 eteatitgt giteagitti gigeageati getageacig etitigigae cagaaaagge 1620 ataacatgg tecaggatea teattettet gactetagat gggacaettg acagtgaett 1680 gaaacatttg catattcagg aatgcatgag atttcaagag agcctacagt atgaaatcat 1740 caaagccct aagtttattg taagtgaaaa cigagggaat teetgtette tttaggagta ttgccctgct ctgtgtttcc tgctgcccta aggagaatg ctettteett ecteaetggt actgeetget gttttetaag cattgeteet ageteacaaa actgctgaat agaggagaa gggaaagagt tctttaacag tgttttgttt cagatgetat tettatatga ttttttagaa aagacccca ttattatcta ttgctataaa cctagccagt tctcttgctc ttctgtattt gctttgtgat tagtcacttg gtagecatta agtgatttt tgttttgttt teteceatea tggagcaagg tggccattca ttttaaaatg cacttggcaa ggcccagtct cagtgccctg cctcagtgtg ggaaaaggte acttgtaaac tcattcaaaa tetteettet cccctcctt ttgtttgttt tcttgctgtg ttgcccaggc tggagtgcgg ccaaaggaaa acaacagcag caaaatctgt cacataccat tttatacatc tccattttct itgattoata gatotagata ggtggaaata tggttcattt gggtgccagc gcattggaca ttettgetga tecetteett atgtcctttg cgctgaaacc agaaaggagc acceacae ggtgeteagt itgiggagea tittigetga aagaattete gaggactttc agagtttett aagacagget aatatccatg actgttggc cccaccaa gtgactccaa catgtgagg gagatetttg acatatatca aaagcaagg sataagtaaa caggtgagg cagaactacc

ttcacaaaa taagcagctt gcttctgaaa tgctgtcttt cccagtagct actcacctgc 1800 ctetggtgge tgggatteag atgecacaaa actgteagta tetatagace aggtetgtge 1860 ggctagcaca 1920 tgttctcaag 1980 agaagcaget gaggaaaggg agacaaggta ttttatttet gactgatttt agaaaaact 2100 egtgtacatg tgtttggaac tgttgaaatg ccaagttttc tgtataagtg tttttgtaat 2160 aaactitca gaittictit giittitaag aagiigaigi gciigiiiga caiiigicic 2220 attaaaactt ttctacgitg aaaaaaaaa aaaaaaggc cacaigigci cgagcigcag 2280 ttaaaataca ctcctctgtg ctcagtgagg aggcagtaaa tgaagttaca asataagitg tigcciatic agigitacag attictitgi tictititas tgtactttta tagatattac catgitticc agiacaccig atacctaact

<210> 35

<211> 2404

<212> DNA

sapiens <213> Ношо

<400> 35

cactgitgge ctactgggca catgegcaaa ctgeggaegg ggaactggge tecctageec 60 egegttttt ggtgttgetg teceageeag aategegtet ggeeggtggg aageegggaa 120 240 300 360 420 480 540 009 099 acaaaagaag acacatggga cttcaacaac tttcatcatt cgcggaaaca gaggtagtit cicticatgi accigiticae aatatatitg acigiatgga cagcacaaaa ctgtaggaga ggagaaagga gcgagatcat gatacatggt gatggcttgc ggtgtcccca tttccataat agtatcagta atgtcagaag gcttaaactt ttgtagtgaa neattitete aactigaaac attiagigia agiitgigie etiitetaea ggieeetiea tectaggece actaanatea tecanattia tintagatga agantgicat satactgatt tgatagagga attgcatggt ctcaaagatg ttgcctctca aacactgacc agtactettt tgtttettgt tggtgettgg ageagtgeag ttgaagaatg tetteatett atticcaacc titcigggag accicitaaa tcatatgaat tatitaaacc tcagacaaag aaccagtgca aactggaatc gtttggattt acacatatag cttcttgaaa agcagttcaa gcacaaaaca aacagtaagg taatcagttc ttctcaatga agagtegtaa ggaagaactt ctccagcccc gaaagtgtat gtgggacaac

1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 gtataaaca gtaageggtt ggtaategge teagtgaatg geagtgtgat geaggetttt 1500 gragaggetg caggagcagt acaggtggcc tacattacac aagtgaatga agattgtgtg 1560 agataggaac 1620 1680 2340 acccagita cigcacagai gcaaaicaaa gaagaiaggi iciggacaig igcciaicgi 1740 tgiattatg cictaaaaga ggaaaaggic ticciiggag giggigcagi igaattiiig 1800 stettaget gtetteatat tettgeagag caatetetga aaaaaagaaa aceatgeetg 1860 tragggtgg etgeataata etteetettg getggettea tetetggeaa tatacagaee 1920 nacigigeti aaaticcigg caaaiggaig gcagaaatac ciiicaacic icciatataa 1980 estgecaat tacteateag aattigaage cageacatae atteaacate atetgeaaaa 2040 igecacagae tetggeeete etteatetta catettgaat gaatatagta aactaaatag 2100 gteatgetaa taataaatat attgatagee aaaaaaaaa aaaaaaagg ceacatgtge 2400 tega tttatgacgt 2160 agatacctgc tactgaaggg catgaagtta tcaaggaat tgcagaatca gcctgtgcga atagttctca ttgagggtga cctcacagag nattaccgcc acctgggatt taataagtct gcaaatatta aaacagtatt agatagcatg maccattta tgtttgacat ttcaagaatt ttcacttgct gtctaccagg cttacctgaa escticaag aagacagcic agaagaacig igggcaaaic acgigitaca ggigitaaic caactgtaca ettettett gigtitgice aggatatate acigtigigi cagiatetaa taateeigig esticasg tgaacctig cciggiacas ggaaaigig ccgaacgcit aatigaaaa cgtgctcact sgctttcta tttttgtagt gttactggct aagtctttgg aaaataattt ttcataatat tagtacttca gcctgcttgc ggacagataa ctcacaaaac atcacagcag tagaattttt aattoagaca tttoaaataa actggagcag attoogagag cagtacagct gcastatcag aatgettgtg tgcaacaagg tggatgttgt ettacacca aagattgagg cgtggcgccg agcattggat ttagtattgt nacagaatcg caatcttatt aaaaacagaa ggaattaatt tggttacggc acacacacag ataaattcac ataacaacac atcacgaact ctgaaaaaca ccacagtagg cattttaata gttacagcta agtcatggag cttctggaga agcagcctt tagagitgge agtaggettg tcaagaacat gaaataatta ctggacatgg cagatggatt caatactaat tetgegtgae staagcaaac atgatttgg tagaagaag gttgaagcag gtgacgggg gacagacagt

210> 36

<211> 1690

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

cactgttggc ctactgggac tcaaagataa ggcttaggcc cctctagcca aagggccctg 60 tteettgtae tggaaactgg eccaagtggg geagaaggeg ttgteagtgg 120 300 360 420 540 909 999 720 780 840 89 900 960 ctgtgttttt 1260 cgacacatgt 1320 ttettttee actittteet tittietete teteigigte etagaettee atigeatita ggacggicce agggiccatg ctagaccagi iggaaagiii igaagicagg ttigtatcaa gggattitta gcagttaatg giggiggati titaaaggic atttaatgt ttatttctga gaatcaagca gtatattttt cctaaatgaa acataaatta cacaggcaaa aaattatttg tttctaataa ttcacgattc atttcttaac aagggatgee tettgggata gaactaggga gtittaaate titaeitgat eatettitat attectatt cattagatag gtteetagga acaatgecaa ttaatecatt gtttaagtag aactigaat gittitciat atccctccag citigitgat agiggiggit titgiacaat cctcagagcc ttctggggga ggagaggaac tgtccttaat ccatcaccac canagecage aggigigge etgigagggg etgiacagat gggatgigge ctgaacatga ttgggtgggg ctgtcatcgt cgcccaggtg agtetgggge atggggagtg cagaccaagt tactgaactg ggggggagtc aagctaccaa tccattctaa tctgtttata tettatgttg ataactgatg tgtcaatcaa gattecaece aaagaggcca gaacagcata attgtgtagc agcacattgc aaaaatgcat tcatccaaag gaaataatca ggacctgcta agagacattt cacacagetg agteasasea tactacagae tataccagca taaactctaa agataaaatc tatgttagat gacccctcgg ttaaatcaaa asactgtttg gagggttttt gagttgtttt atcacaagac aataaaaga caactgtcac caggagaaca gageceeace tggaceacet caacctggtg ggctgggtct gaaagttggg ggacagcett caacaagaca tataaaaata ttattttatg ctatatggga cccagatgcc gettaagaag aaagacgtt aggggaataa tggagggagc acttttccaa taccataggg ggggatgttc attaggaagg taaaaaatg acaagataa

1500 geaacgtag accaegecag tgaaataage ecettegtga teacetgaet eeagttetee 1380 tgctctccgc 1440 steagtaget aagaaagggt cettgaagee tectaacetg ggttggaeet ttgaaaaata 1560 attigiage acatattata gatggaaaga agaagatatt tattiatace igigatgeca 1620 itigicatta asaggettit catggettga caagteaaaa aaaaaaaaa aaaggeeaca 1680 aattactaaa gccaggggtg tttattgtgt ttattttttt ctgcaggagg aagatgcctg acagccctca stgtgeteca ttggetgegg ggggggg tcacaagat

<210> 37

<211> 2963

<212> DNA

<213> Homo sapiens

:400> 37

180 eactgitgge ctactggaag taatigiceg igicaggaag giaggigige caageigigg 60 tetgeggag anaccaegae cacegeggee geeggaaace caaagegete cagagegtee 120 setteceage gtegeggta gaggtaeage tgeteegtgt geegeagget ceagattete 240 300 360 420 480 540 099 780 tgetecetee etetettgee tettaagttt eetgeacegt gaateeaact gtgeeaagee 600 22 840 egggtggec gggcagcacc agggacagcg ceegggacte cactggggac eggeteetgg gaaactegga ctgctctegt ctgccgtgtg gttctctttt ttggeteceg cgaaccaate etgagegega ceegggeact gggaeggega eteegecaaa eggiccette tegeaggati egeceeaagi eeigigegge igeigagage geteetiget cggcgcattc cctcctctac getggaegag geageeggae eegtetgege tegageatgg agaeggageg eetgggaggg cacgiceggg gegeiggaga egecaggeee gagiageite iceaiggage eigeecagag ctcagtctcc tcctggactg agaggacttg sectetetee etecetettg etetecetee etttetgtet teetetettt aagccgagag tgcagcagcc tatctctcca cttcaagtcc cagetgtggg ggcagtccca gtccgtccgg catecteagg ccctccctca gccagtgtct tcatttccac tgccagcgct ttcgtccggg gccacccac tecettaag

1200 980 1560 gaggaactee acagacette aagageeteg geecagggee aagagaagge ceattgttaa 1260 aacggcaag tttaagaaaa tgtttggatg gggcgatttt cattccaaca tcaaaacagt 1320 gaagetgaae etgitgaiaa etgggaaaai igiagaicai ggeaaiggga eaitiagigi 1380 ttatttcagg cataattcaa ctggtcaagg gaatgtatct gtcagcttgg tacccctac 1440 atgaaggtga acatgggggt gagactgaag cctgaggaat taaaggtcat atgacagggc 1800 egttacctca aagaagaagg teacatetgt tgeetggaat gtgtetacae tgetgetett 1860 gtcaactggc tgcaaaatac actagtggaa aacactctga tgtaatttct gcccagtcag 1920 cticatecet cagiataati giaaateate acagatiiig aagicacace igaagacaig 1980 cgtctatcat 2040 gatteetgit gagaggett teatigietg acteataatg giteaggate aactateate 2100 aaaatgtgtc 2280 ttttccage 2340 agggcctgt 2400 ggataacaac 2460 iticaticace aateatigga etitigigaa giegacacea getaaggeig etiaaaataa 2520 gttotgatca ttatataaga agggaaatgo otggoagaca coatgtaagt tataagtgto 2580 gegggagaat geaggetgeg tgetggtaeg tgetttteet aaagaaggca caagacetet gggaetgget gaagtcaga acaccttact ttccctcggg asasatcgtg gastttgact tggcacaaca aaccgtgatt gatgccaaag attccaagtc cctggctctg gaaatctctt cactctgcaa ctgcttggag ggatctatgt ttctgaagga acaaagactc ttttaattgt cgcattgaat atgaaaaggt tgacaaggct accaagaaca acgaacggtg atatggacag ggcaaagaga agtcatgtat ctctcacata tagaggtaca caaacacacc gtcatgcaca tttcagcttg tatagtacag agtattettt attttacaaa cacaacaaaa tgtagtaact atacagtagg cacattcaaa gtggtccaag atggctcttt tttctttgaa ctcagtaaa gatgagcaaa catttggaat ttacatgtgg gcagacattg tgctgttatg tgcattccta ttaaaatgga tgccaattta tttggacetg agatatgaca ceceagaace ttattetgag actaaagcac tectgicaea gactitiegt tttaaggtga tctgtattta catttccttt ggtacagaaa gtgtgccctg actacaacta ccacagtgac gcaaacccaa aaacggaagg attaactaga cagagaatgt ttctaacagt tctccactca tatctgcttg tggtcacatg gcaaatccac tcaaaaact gttaccagga actgtaggag taatcaataa agactigict atcagccgac ctgtaaagtg gatgtcaggt ccgccaagga agtttgagac accgtctact tcaggaagca gagtacatgo ggtaaatact tttagagete ctatgaccct ttaaagtett ctccaagccc tagetgtact

PCT/JP01/01631

2820 2880 gictiatet itactacaca tatigiaaca aaticaatat cetagictic attigiatga 2640 aatattaact 2700 ttcattttat ttattcagat tagatatttt attictggaa aaaatgaaat gtacataaaa ataaaacact taaagttgag titcaaaaaa tgttatttga gctgcttatt caagtattgt tgaaagctat acatatacaa cattacagtc tgtctgtatt atatgaggaa tacagagcat agaaaaaagg caatgtaget gtgaaggeea ttaaaaagae aaaettaatg atgettigta tigtacatag titaaccaag ttattggtta aaaaaaaa ggccacatgt gct 2963 tgtacttgtc tctctgcttg

<210> 38

<211> 2262

<212> DNA

(213> Homo sapiens

<400> 38

tactgggga aaaaaaaaa aaacaagatg acgacgacaa ccacaaaaaa aattgacatc 60 agatgaaatg aaaaaaaaa aaaacaaaa aaactaaagg aaggagaaag ctgtaaaaat 120 cactggcatt cgtggggcca ctcccaccc aagctccacg tgtgtccgtc tgtgctcctg 180 gaccagctgg gacatgaact tgtctgccag gcccccgtcg cgtgctgaac 240 tgtaggtaac gcacacaccc cacacctaag gtgtctgcat ceteetgcca 300 tecaegiegi gigetegete geigiegiga eigieageig teietiggga 360 agagttgctg 420 gggttttccg 480 gggcacagct 660 Agetgiggea agaggactet geetgggeig geceeeetee igigigaggi gietgieeet 780 ictetgetgg ccagcagcag atgeactgge ageteceaae cetgitteeg ecceteggee 840 cetetegeeg ageaagage ageactgetg getacagete caacacagee ggccggcccc atgecectae gttgtgcctg ggctaggtgt gccttcagag ctccagctct ggtccttctg ggggagtaaa gtgcaaagag gcagagecea ggcccgctg ggctgcctcc tttcccgcta caaccettcg tttcccttcc cttcctttca tcccctgaag cgtccccaag ccagcacgga gagtattgaa actggagtee cccacacac ggtgttagtt gcctctgggg agttttggg gggctgtgg tcacccaggg acgcatgggc tgttcctgc gcccggtat caccccctg

540 900

gcataticgt cigcigatgg ggittigggga agcciggggc tiggggtitg 1020 gcagctagtg gcagagcggg atcagaggtg gtggctgccc agcttctggg 1080 gaagtgggag tgcctttgga atctgggccg 1140 actgogggee tegeteaagt eectgageee ceagetgaag etgggagggg aggeeagget 960 cceptgragt gtraggigtg cragigerit ggrgggrige agigegigtg 1260 agggcacctt ctaggtgggc cagggatgca gctatggaga taaggcgggc tggggacaga 1320 aacaggiggg cacagggcc aggacaccag cggaiggagg gcagggicta gcctgigci 1380 cotgagogto ggotgcotgg gttcgaggog gtgggtcoco ggococttgt gatggtgtgt 1440 accategegg agetegggga cagggcaage cegagcatgg tegggetgea gggtgggtet 1500 gaagecaggt tgggtgggg tggteacaag ecetgaetge agagggteag gggeteetge 1560 geceactite aatteacati getticaaca aggattitet tiatetteee 1620 ggeteceigg gecaigggae ageggeaggg eteaceaegg acageaegig geceageage 1860 eggeracect ggegteetgg ggeeteetee cetectetee eteteacett gteaceteea 1920 eggagetgee tgtetgggat aatttgggga tttttttet gggggataat tettttgeat 1980 gaccectaaa gagcaageca caceggtetg etagetaggt gteegegtg tggtggtgge 2040 ggoogoiggo cagogoigca aggggioggo igcocacggi goiggoiggo ciccotoci 2100 ctctcttttt gctgagtttc attgtctttt ctttctgagc cttgtaagtg tacaaaaatt 2160 attettattt tgttetgtet egggaaactg caaataaaag aaaaacagga caaaaaaaa 2220 ttccccage ctgttegget tetetgeage ecgeaagggg gageagaett ttgacaaagg gaggcgtgag agccaaggga ggggcacaga atggggaaca ggacacagga tcctaaactc gaacactcag agiggacacc atcitccgic cacgcigige ccgcaccagt agccagccta gggcacatgg gggtaaacat ctgccgggct aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag gocacatgtg ct 2262 ggtctgtgca ggggtttact ggagcaaaag ctacagtggg ccaggacage tgtccccatc catgaacaca gtccaccgat gtcgggtggt ctgagacaag ggcagtgctg cccagtgcct ggagcagaag ctacaaatca caaggggact

<210> 39

720

<211> 3250

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

540 900 1020 1140 1200 220 380 accetgeat teatatitga tateagggia tgaagacee etacaateee ecteecteea 840 tgacctgctg gctaatgcct gaacttctcc tcctaggctt ggtttcctta 900 960 1080 1260 1320 tgettette cagacaccet etgggaacte tecgetaget caagtgeact cetteageaa 1440 gtacttcag gcagaagtgt ctgacttcca tctataactg agtgaaacaa agaatagcct 1380 regragigaa greettitea aaigragiea igigragaac eeeccatata caaagcagag 1500 caaattetge taaatactet teaaaaagaa cagaaactgt teteaaaate ttigaagtat gagttggaaa tagtiggaga agcaagtaic ctacigacaa acacaggcti agcatttgtt asagccgatc ataagtttac aaagactgat tgggcctttg gcttgtgact attttaagta tcattttctg tttcttagag acctgatcca gggttaaaag atcatatgaa itteagttet atatttattg agttgetact getteagtea catateagae atggeattag gtactaacat getetgagt eacetgtata tettecatg tgecagggae tttetgetet gateettget ctctgaggtt tcatccataa gtaatacttt agtggctcta cttcagttct cagtacctgt sgaagigggg tigciccaga gococigite eteaceacie eteigigece igeagagget tgaacccctg agtgtgtgaa ctactgggaa atggcatttt tttggaactc agcttacaca tgcggaggta agccacatat accetette gaacaaatct caaagtgaca tegttatttg gtgttttgta asagccasc atgittetta ticatacagi asasastate tatictcasg agcacaagag ctttgtccac tagttgtagg gataaaagga taccattgct agtagttggc atgetttete cateettett aagactgtgg gggtaaaggc tttcctagct gttgttaaaa gasatgttcc tctcattttt tggaccasat taatcgacac agaaggatto tttgcctagt astascatta atasttctgt tacagggtct cagttgtaaa ctgaggagag ggaagagec acagagaagt aaagggtatt gtggctttcc aggaggetet aattaatttt ttatttgggg tttaatttgc gccttctaat atattaatag ctttaaccag actgacacag ttctcaaaga tcaggatgta taataattaa gttcctaatg gggaacgga agatattagg gtgcacgatt caatcaaaa ttgagagaa tcactgatc cactgttggc stggggttg aaaccatcc atgeetgge aagaacaat gettetetg agcaggagg aatggtata itttttettt gaaatgaaac staagaaaat Raggeecea aaatgettg atgeattge

1800 1860 1920 1980 2040 2220 2280 2340 2400 2460 2520 rtggiccaig aigrigigco ciggitgagg acacigacca cagaggiact tiggiggitg 1620 tracaaatge tgitetecae teatgaagai ggaetgiita geaetgiiit cacateigeg 1680 acaagaaaca 1740 itticigita igitacceig ittaiggiae ittgiiataa cagceigaai agactaagag 2100 2580 watggagaag taacttagct gctgtagacc ccactttact catctataga acatttgatt 2160 aggaagtat aaactaagca tgtccaaaaa aggggaagtg attoggaaga cogtaagggt 2640 sagetagaca aggggetget tetggateca etgagaacag actagaetge atgeegaagg 2700 catiticci icccatigca caagiagici gigtacaati iacciaagce ciiggataig 2820 ctattitgi tiaticitgg itcaaaigca itcgiictai caiciagaaa aitacacaii 2880 settgiteet gaaagieeaa gigggitggi gacactigag titgaeigig agiteaciea 3180 satggaatet gecageacet tggeetttga ttteecagee tecagaattg tgacaagtaa tagagaggt gtaaaaagt taacatatga aaagtgeeta gtacagageg ageeetegt aaagagtagt tgtcatttta aaattaaata aaacttaatc ccaaatgaca cagaattctt ccattitagg ggaaaaatac aaaatcaaca gatttaatga gggctgcaaa atacttgaca agcctaaatc cttcatcaga ccctgttgtt attagtagtt aacgtttttc ttgccctatt tgaggttaag sgagetgetg teteaaaaaa ggaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaagge cacatgtget ccagaagtta ggctgcgggg aaaacataa atgcaagtoc eteteeteae agcacacaaa tagagttigt gatgaagtge tgacttccat aggaacataa gagcccatga tcaaataact tagacaatgt gagtcttggc tttgccaata catatgttga gattaagtca gggagetgte aaaagtaggt itgaacagga aactgaacaa gaatggggca gacaacttgg caccagagat ctatagacaa taataatgag ggggtgttgg ttaatatcct tttaggaatt ggtgatcccc agattcgaag cagttagccc ttctgggcag atgaatgeta tgaggtgaat gtttgtgtee eeceaaaatt stactgtggg tggacatagc.aagaaattat ctgtgaacca tcatatatgt catcactgtg cccctttttg tttgaaagtt agaggeeeeg catttaatca ctttttcacc cattcttaac agggacagtg tcatttgctt tatatccctt gatactaatg agcaacattc agcaggaaaa tggaagccac gaaaagctgg aactgcaaca gggagaaaga ctgatgtga tggcattagg atgtggtgtc gcctttagga atgcaaatgt ggactttagg cctattgga tgggattagt 3250 gactcaaaag ctgtaccaaa tctcttcat atgigiggig aatatactg ายยลลยลลยล cttcaaggc cgagetgeag

<210> 40

<211> 6638

<212> DNA

<213> Homo sapiens

400> 40

tetecegee gegeeteege etgeeegeee eegeeggeeg aggetggget gegggaggeg 60 cogggoggo cogagottog ctagggogac caaaacaaag goagcatoog gggotgggtg 120 ctgctgctgc 180 540 480 nagtgagaaa aataggggaa gaagcgcggc gttaccaggg cgagcacaaa gacgatgctc 660 gtgcggtcat ctctgctcct 720 8 gegategeg gicteagaca ececigagea cageageige eiecteceag gaigeigeie 1020 teceagege accaccagae aggageaaag gggetgagee etegeageaa geettgggge 1080 geaggettea tecaggieta gaagigaace tectagagag agaaagaaga 1140 cccagggct ttccgagcag aatggcaaag gagccitgaa gagcgagcgg aaacgcgtgc 1200 caaagactt agcgcagccc gtggaggggg ccgtcgaaga acgggagcgc aaagaaaggc 1260 agggeteege tgtgaggggg caagigigt igicagggac aiggogaago cigcigocig caaaacacca agaaaigcig cetgacegaa gaggagga gcgagcagag egcecaecea cattatcat ggcagtgatg gaccggcaga aggaagagga ggaaaaagaa gaagccatgc maaccagec ceaceaacet teacegagat tgeateaaca giitgaaage tataaggaae atcttaacca ggaaccctga gtetetacgg teasacaacg cgactccaag ggctctgctg gagccagaga ccgcggtcct gcaacaagaa aagtcaggat aaagaaagca accatgaaag actgggttct cgctctccc cgccgccgct gcagctgctg ggcgtgcatc cgaaaggtga egtgeetee ecceatgeaa gagetgeeeg acetgageea aaaacaaagt ttgctgatgg ccgtggggcc gegegetgeg gaggeegegt tatgtcgaaa ggaagtggcc ctcagcagac taccaagaga gccgccgcc gccgctgctc ctcctcctgc gtatgcaatt gggcggca ggccacgaaa atgtcctcgg stgatacage tacaggtget ggetetgagg atggttcttt taagttctgt aatctgtcat ggttatgtgg gatgcaaaca cgacttgtgg attgtcgcac aatctggggc ggacaaagt tgaacagaa

gggaaagtog aaggottgag aaagggogat cacaggatta cocagacacg coggaaaaac 1320 gggatgaggg caaagcggcg gatgaggaaa agcaaagaaa agaggaggat tatcagacca 1380 1620 1680 stgggccggt tecegcagaa geceeggage teaaageeca ggageeeete aggaageaga 1740 secgeetgga ecceageteg geggteetea tgetgeggaa egaetetttg ageteagaee 1800 ageggeagat gteggtgage agetetgagg aggagggegt gtegaegeee gagtacaeea 1920 stigcgagga cgiggagtig gagagcgaga gcgitagcga gaaaggigat tiggattati 1980 2220 2280 2340 2580 2460 tigaaattat igittcaagg cctatiggig acaticceeg gaitecigag ageteceaec 2400 2520 tagaaccaaa atggaatcaa acttttgtct attcacatgt acatcgtaga gattttagag 2760 aacgaatgtt agaaataact gtgtgggacc aaccaagagt gcaagaagaa gaaagtgaat 2820 totiggaga gatocicata gaatiggaga cagogotiti agatgatgaa cogoatiggi 2880 stasactica gacacatgat gagicticac taccicigco icagocatia cotiticatgo 2940 caaggogaca tattoatgga gaaagotota goaaaaagot acaaagatot cagogaatoa 3000 ggcgccgggc gccaagcagc taacgaacca cagcccgccg gcgcccagac accgccgcct gaggagcagc agcgacgtgg gagagaactg strengagte ggtgeggeeg tectegetea agengeaceg gtecaagaga ggeggeaaga tectgecaeg tggeacagee gggagaeate acetattagt tegeateetg gactgactt aggacgactt ggtgctttca tcaccaaagt aaagaagggt agcctagcag stgtagttgg acacctaaga gcaggggatg aagttctaga atggaatggt aaacccctgc eggagetac aaatgaagaa gtttacaaca ttattttaga atcaaaatca gaacetcaag theactega greeagtica agticetitg aateteagaa gatggaaagg cetteeatit ggaggaaaaa tettattte tecaacaagt cetggagete taaaagatge eccacaagte ttaccaggge cttaacaaga aatgttetge aagaaaatac ecgeeggact egeegeggge ttactegget gcggcgccac caaggccggc gattaattgg acgtgttatt gcccaaagac tcaggtgcat tgctgggtct gaaagttgtt gaagttgtgg tatgataaag tgggacacca gctgattgta aaatccctat caaaacagta acccggtgaa ccaggcacga ggegeggege tgeeggaggg tctacctgct agagtagatg gacgtcctcg aaaggaggac cgacccgaac ctggctcggt gtgtcccgcg gagggggacc gataaaagta cagggcctcg agatagaagt gcacgcccgg caccgaggcg accatctaaa aactttctgt cgctcccgcg cggcggcagc ggagaccag actggttgga gaceaccat aagcaacaga attttcttcc

PCT/JP01/01631

WO 01/66733

PCT/JP01/01631 WO 01/66733 geacteagtg tgtgaatatt tetaggatae teacaceagt ggtetaaata 4800

tgtgtgcctg

3540 atgatggtat tggcgtagtt cctccagtag 3060 3600 3840 3900 4260 4440 cttctttctt gatgaaaagt gaagatattc aacctgatct taactatcct 3960 geceaceag tigicagasa igeigeagia caaacitice cacaaaggea tataacagia 4020 gaatgeete titagaageg acaaaagata taattitige tietaaatig gagettagag 4080 etgatgett tatgitaaic teattacaic titaatiica taiceaagia aaacticiia 4140 agattactc atggaacata ttctataaat acttaatgta tatttgaaat gaatatagaa 4200 4380 4500 4560 aataaaaaac atgcacacaa aacaaacaca aaaaaaatcc ttatatttta agctacttag 4740 atttactaa tictgaaagi tiictcacac iccittigai gigactaaag ciicaaaga 4680 ggatagicag tattiatcag aacaagacag igagetiett aigetgeeca gaacagcaaa gatcatagaa ctgtgtgtga tgactctctt tccattctat tattcttccg tctctcctt giggiatta tiacaagcaa gicaaataaa titcccaagi attigaaati igiittigiit ttatggaaaa ggttccaaat atatttcagt tccgattcag gctgactgct tagattcaaa aatccagaga ctagtgggcc tctctgggac tgtttgcgtt aggacgaagt gcagaatgcc tacatactac caggtaaata cagggatttg tgagtgeece taatctgtgt atggcagtgt ttttagaatt attgttgtt tatattctgt ttgcttttga taaaatcttt aacagttcac ttttaatggc tcaaatattt tatactactc tattagttct acttgggatg aggtcaaagc aataatggtt ctacaacatt aactgtgcca aagtccagtt agatgaaatt atgeteactg tttagccttt tttaatttcc taactactg ccatgtttgc ttggagtgcc acaggaaaaa atcgaggaaa scttgctgag aaaaaaatgt aaaatcatgc atattgtaaa aacctactga itgaactate caggittatt attactigit etigacaaac agittettaa ataatcgaac ttaccgcagt agtetgaagt cggcaatgat gtagttctgc agaggagttt saggicacg ticticaacc agacaccatg atgecticeg ctcctcatcg aaaattctaa acaagaggtc tagtaagtca gtgaaacaaa ctaacacaaa gaaagaggta attatgtctg tgtgtaatat gggctaataa aaattgtttg aactttttac catctcagat tatgaggttg tagtgctaga gaaagtaaat gegtteacg tttaccaaat gtgccattac ttctgcaatt tttgctctgt cgttcagtat ctgtctagtc gaaagagaaa teacegetea aggaaccagt acacatatto taattgtaag tgcatgattt aaagcaagag gtgatagtga cagagatgt staatggtga tatattgagg gagetteag agcaaaacg sattgtttca gttaaggaag caaagacaaa tgccatctg cctaaaactg aacaaaatt

5700 5820 ittaactagt titiccaaaa atatgaaaac tigicctaig agatgiitca ccaataagag 5760 6240 6300 aagtggtagt 5940 9009 6360 gtaaaatatt atatacttat atattigtat gtatacaatt taaaaataaa tgagtattca taacatectg tggacaggta ctacgacaat aagataggga gtggaaggaa ctgagetag ccaaatgtgt cagtgcgaaa catatgtcac cagtgtcttt tctccttcct stettteatt etetaatgig taatgetaaa agtatggaga tagagacaae atgagtteaa asatacgigo aigiaigiat atataatoto ticigigitti ataticaigi attiataana aaaaatgaat gtcaaaatgt gtacatataa ataaccacaa ctttatatgg atatatcaat aatatagttt ggtttcatat aaactatgga cacttattat catgttcact tggtgctttg aagittatit tacgactaat agagtaagga ticaaaatca gatctatiig atatcticig ttagaaagt tttatagcaa aaggaggeta aateettagt tteagtaaaa tttgteetea aettgtaett aataaggagg aagetgaage gggeagatea ettgaggtea ggagtttgag accagtgtgg ceaacatggt aaagctacga ittigigag icaaatacat itiggaaact tigcaaciga aagigiciac citgaaatit ttgtgtacat agaagagteg actgtetaga attetatgtt tgtatgttga aataattata tgttatgaat attattatcc tgattttaga gatgaggaaa tacatcatac totgaggatt tactagtete tagtaaacat acagigitaa atatttaaig tactitigica occasatigt ttaatticcc aacctititt tagtaaaacg igictcgagg gtcctaaata ttttgtggat getgttteee aaatatttt ctttccctta ttttgtactt gctttcaaaa catcatttta tataatctta aagtectatt taatagtete atttcccaca gccttactgt atcctactgt ctattttcta gateceatte tigaaaaaa aateaetitt gaageaatge sctattacta aagatattig cctgaggtta ggagtigaaa acagecaata aaaatctaaa agtggaagtt tacccaggtc aaattttgtg ataatagttg gcaaataatc scattaattt atatctgtat tgctatagtt acccctgtta aacttgaaca tteagactat tgageteeae atccatggct aaaaataaa aataacaagc ttaatcgaat gcgaggcaga taataactaa ctaataattc cctgatttaa ttctataact taggacttat atagagaaaa acatttattt

attaggiggg catggigga ggigctigta atcccagcta ctigggaggc tgagagaga 6540 gattigctig aacccaggag gcagaggitg cagigagcca agaicacacc atigcacicc 6600 agcctagata acaagagiga gactcigtot caaaaaag 6638

<210> 41

<211> 782

<212> DNA

<213> Homo sapiens

(400> 41

tctctttct cagaaaaggc attggacacc attcgccact ttgtttagaa ataaattagt 240 88 tiggiatigga tiggitaata ggiccaacaa cigaacaaag cigacagagg giataticia 300 stigecaage anaattatat etaaattiti iggaaatati tietaigaei giiettiige 360 gggaancatc aacaaaacaa ctcctgtcc cactcccatc atgtgtgaga 420 gattitetgg agitgegata tiagactata ngegtetget tanacttatt 480 999 nttactcatt 540 909 conceaanaa tgcongteae nttnaaaann attgagtnee tnaangnaaa ggttteeean 780 tt 782 gngetinng ngiggetite aiggegecai tititetina aniageangg ggeeggiga gaggecattt cccactcca ttgagtnaaa aagaactggc aactttttta tccaaatttn aaaagtcana atccttgcat ttatcnntnc tttcgtttac ctgtgagggt antatatgct sacactaca aaacgccag acaagtctat accaaattgc gtcttttgaa atccattggn tttactaatc gtaaaaagtc tagggcaanc ccaattnann tactggttca atcttcctnc gtctttaant aattcaggga aacctaaant ctgnaatagg ngnganttnn acaggtaagg atgetecaag tgagactcaa tattetgtee acaatacaa ttcctcaan taacctcatc cagtaaagn

<210> 42

<211> 772

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

240 360 tgtggctttt tingnccttt tittitctcnn gtagcaggan gacccggtga 60 acaggiaagg titcgittac cigigagggi agiataigci ccccacicca 120 180 ctggtatgga ttggttaata ggtccaacaa ctgaacaaag ctgacagagg gtatattcta 300 tgagactcaa gggaagcaaa aacaaaacaa ctcctgtcc cactcccatc atgtgtgaga 420 480 tattetgtee atecattggt tttactaate gtaaaagtet aagggeaace gtaacteatt 540 909 99 attgccaage aaaattatat ctaaattttt tggaaatatt ttetatgact gttettttge gaggecattt cagaaaagge attggacace attcgccact ttgtttagaa ataaattagt gattttetgg agttgcgata ttagactata ggcgtetget tatacttatt tatecteate atgetecaat gagtaaaaag aactggeaae tittiateea attiaceaat taagaaccta aatctgaaat angaggattt tgcacagtca taaancntgc atccanttca aatgeengta aettteaaaa gattgantee ettaaagtta aanatteeea aa 772 gtcttttgaa ntccttaaat taattccngg gtnatccttc accaaattgc acaagtctat aaacggccag atectectee ggnnntnnng ttetetttet tttcctcaaa gacaatacat gascactaca atactggtca

<210> 43

<211> 782

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

ticcaange giggetitta naggetitti tighnatani eteaaggge etecatiata 60 ticcaange ngetinece aactigict gaintittaa gganginee aagagtatga 120 ageaggige titigieet tieteteete eetagtaati eeteeteen tateceanag 180 ceangtaace accenteaaa igaaceatte etitigieti teateaatgg teetigigaa 240 giiggggige tigiteanga iggeggegte egegeteet geegaeteeg eeeetitige 300

geacaggnig gigaaaatca ceacageani gnegeeteea aiganageeg agtiteigii 420 eggenaang ecencagith geneticaae aangieneee iggnaigigg aceticagne 600 ngaagggntt tgtccgcctc aaaggncggc ctttnaaggg ggccattttg ggttgaacnn 660 geactectgg atagggtaac cagtgaaane etggggtgtt ngatttgggg aaaceetttg 720 gncaaatttt ccceggtttc aananngttt tnccaagnan ngagcgantt tgggagaatt 780 gt 782 tggtangtgc cettgtggcg gnacatgtnn cggntnagga anaccagggt cactgggntg gacatggggg agagggtcaa ggnaaatccg aatccaagtg atncaggntg ccannggton agtggnngac tggattatat ggnettgtee cntanagett tegttggta gnetecattt

<210>44

<211> 762

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

ggnnnnnnn ntgtggcctt tttttgccnt tttttgtgat nagtctcaag aatattccat 60 atattecan egeetgeete eeceaacttg tgetgatatt ttaaggatgt geteaagagt 120 tecetatece 180 gccgagtttc 420 egitgactec atticitata getiggeeti gicciggati ataiggaaa teegeacigg 480 gettteatea atggtetetg teegeeeeet aggaagacca aatteeetee ctctgccgac ggtatggtag gtgcccttgt ggcggaacat gtaccggatc gggtgcacag gatggtgaaa atcaccacag caatgacgcc tccaatgata ccettetet cetecetagt agccaccct caaatgagcc atteetttt cgtccgcgct gtcgttgttc atgatggcgg gtgcttttgt ttgcttcgtt gaagttggg atgaagcagg atagecaagt

240 300 360

> sgettigic gecteaaggn ggeetinana agggegaint ggginaacig gneteiggan agnaancaa ntgaatcct ggggtgttgn atttggnaat encetgggca anttteeceg gticcaanaa citticccaa aaagagcgac tigggaaaai ti 762

gotgaatoca ggtgatocaa gtgocaaggg toggtggogg acgacatggg ggaaagggto 540 sgeggaag geeegeaatt ggneteeaac aactegeeet ggatgtggae gtnaneegan 600

<211> 793 (210> 45

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

ggnnnntntc ntgtggcttt tntggccctt ttttgtgnta aagncacaca nggccnactc 60 atanatinca antcatgnng tenggaannt gincinaata teigiagagi gigceaceca 120 38 ganttacatt tgcangnatn cncncctnac tgtgtaaatn tnnctgctgn 180 accagtgaac aaagtgctga gtcangagcn angcaantca tnntgnccan tannacggga 240 360 420 ccatttantg atcaatactg gttaacatta agtggtacnt atcgctttaa aaatcaggga 540 egtgnttggn agaacaattt ctnnttangt nnanntenca tgtgcanett naggatanca 480 ntcgnncaan anatcangac ntncacagnn nagttaacat cacagnconn nttcgggact 600 99 tgtgggtnaa angtgganaa tecteacete ttggecaing titgaetttg ggattgggaa cteancect cangetgene tggnetenan nttecgeect atggetetta ttcaacnaga gctctgccaa nggcannntt gggagaaten gggtnttctc ccacaattgg aanttigcca nggnentaan angnttntee nnnaaanggg eceaettgtn ggnancgtcc ttctccattc ncgaatttgc gnntgtcatc antgaacgga ntgcacctca atceteggte ctcagggacc aggcaacgat ggggntggcc aangtntngg eggeannatt ttg 793 tctcaaacat cacnngctgc gaaaggtagg ctccannng

<210> 46

<211> 774

<212> DNA

099

20

<213> Homo sapiens

WO 01/66733

tgiggcotti tittgconti tittititic ataaaaccai giitaticaa 60 teacgaaagt ciggaaagcg taataaatat cigtacagig gecacecate 120 gtaggagge ageaaaacgt gteagaaatg aacggagtge aaateaaact ttgecatgtg 420 teagtaaage gttaggtaaa aateecaagt geagetttag gataacacea 480 aatactggnt aacattaagt actattaacg ctttaaaatt caaacaatct 540. aatacataca cagttagttt aaaatcacaa gcaaatcggg cctntagggt 600 atococaact cottgococaa ggtttgacnt tgggatggga ttoaacaaaa 660 tgctgagcca egecetetee cgcttagaaa tgganattgg ganaatcang nnnttccccc acatnggggg ggtngcaagg ccctntaggg gggggcaaca aagggggcca ctggnggtnn gten taaacataac gctcagtaga tecgteetea geceeteaag etgegetgga gtecacette gggaccggca gcgtccttct ccattctcga atttgcatga agagaagegt aaatgatgtg aggaacataa ggagcgaggc tgctgagtca attacaaagc ttgagagaa ttaatgaac gctgcagcc caccgctca ggnnnnnnn gtgaacaaag ccaaacatc aaaatctat saagtggaa gaaaggnggn

300 360

c210> 47

(211> 2415

(212> DNA

<213> Homo sapiens

(400> 47

180 300 360 ggtagtgggt gaatetggat tgggaaagte gacattaate aacteattat teeteacaga 240 420 natteetega geaetgiigg cetaetggag igegagaice geigeigeig aggagaggag caateteeca aateaagtat acagaaaate ggtgaagaga ggttttgaat teacgettat itigiatici ccagagiate caggieette teatagaati aaaaagaetg tacaggigga tgggatttgc acaatccaaa gititaatca aagaaggigg igitcagiig cigcicacaa tagiigatac cccaggattt ggagatgcag tggataatag taattgctgg cagcctgtta tcgactacat etcaacage ageaceatge tageteasea gaagaacett gaaggetatg

kataacagg gigcagigit gittatacti catigcicci icaggacaig gactiaaacc 540 gatagtaaa titgaggaci acctaaatgo agaatcacga gigaacagao gicagaigci 480 999 720 280 900 960 igcagcigig actiataatg gagtigataa caacaagaat aaagggcagc igactaagag 1020 gatggagatg gagcaggtgt ttgagatgaa ggtcaaagaa aaagttcaaa aactgaagga 1140 1320 1440 cctttggca caaatggaag aagaaagaag ggagcatgta gctaaaatga agaagatgga 1080 аавсасався 1200 gggaagetea 1260 gatttaac agcatgacaa aaattatttt ttttttgtt cttgatggag attaagatgc 1500 ttgaatigt ctagggigtt cigiacitag aaagtaagag cictaagiac ciitcctaca 1560 ttteetttt ttattaaaca gatatettea gtttaatgea agagaacatt ttaetgttgt 1620 ggactetgga 1680 agatttteat tgaggataaa ttgecataat atgatgeaaa etgtgettet etatgataat 1740 1800 1920 ttcattttt gtaataacat ttaatttaga tattttöcat atattggcac tgctaaaata 2040 saatatagea tettteatat ggtaggaace aacaaggaaa ettteettta actecetttt 2100 ctcattactg 1980 lacacittat ggtaagtage agggggggaa atgeatttat agateattte taggeaaaat 2160 gcaggactig aaagatgtta ctaataatgt ccactatgag aactacagaa gcagaaaact atiggatati gagittatga agcgittgca igaaaaagig aatatcatcc cacitatigc cagaggaatg ccaacagttt aaaaaacaga taatgaaaga cataaaatta aaatatacga atttccagaa acagatgatg aagaagaaaa gaacacacat gtaatactat tiggacatca gigitigitg gateegitig accaatitge accagitita tecataaiga agaagaaagg atatgccagc tctaacacag gtggtaggta ccttggggtg tgaaaatggt gaacattgtg attttacaat cctaagaaat atgttgataa caaagaattg gaggaaaaac gtcgtcagtt cgaggatgag aaagcaaact acaacgtatt ttagaacaac agaactcttc aagaaccttg gaaaagaaca ctotgaaget gagetecage ggegecatga geaaatgaaa aagaattigg scaatcatgt tetggtggtt tgattgttta caggatatte caaaataaaa gaagatettt taaaetetet attgaceace agttaaegta ttagttgeea gattetttaa atatatatta tteteattta gtgccetett tagecagaat aggiticati cagigcagca tatacaataa igiaatitag catggaaaa ctttttgttt aaggcagtat aggaccgitt accictigct ttccattgtt taaaaataca gagetttttt ataacaacgt gggtcagagg acactcacac aaaaagataa aatggcaaaa tttttgacac atatgettae tgtgeaceta cattgaagtt caaagcagac aatccaagaa tacaatacaa ttgaccctat

720

gtgaagcta atgaccaacc tgtttctacc tatatgcagt ctctttattt tactagaaat 2220 gcatttagct gtattcatat 2280 itgtaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa aggecacatg tgetegaget geaggtegeg 2400 cgatgttgtg attgcatttc tgtatttttt gtttgtattg taaaaaattc acataataaa tcaccattct gagaaaaag gggaatcatg gcctcttgaa sccgctagac tagtc 2415

<210> 48

<211> 2362

<212> DNA

<213> Homo sapiens

gaatteeteg ageaetgttg geetaetggg gtggetggeg gaaacgggaa egtgeageeg 60 eggtgeagg agtectgggg catggeggg geggggeagg gggaggegeg cacagaacag 120 ctggggat ccttgcct ggtttttga gcttggacca gacagagatg tgataatgga 180 catcatgtt tetaccatca agretegaag aatecaaaac caaaatgtea tteacegett 240 cggatcagti caggcaagge aggtacceae tggcaceaag tecgagtgtt 300 gaaagcete cttgtttett 360 480 720 Stactigiac aaaaacaicc iggccaicti gicigigcaa caacagacca iccaigicti 900 agacatetet 420 acgettitti giecigeige acattaceaa igtigeggee aaiggigage acetgaaceg 600 ggagtgtagt ctcttcactg atgactgccg ctgtgtcatc gtgggctcag ctgcctacct 660 sacceaegg tecetetag aagactatte ectecatate attgacette acaceggeeg 780 ttatgtgat acacgcacgt tcaagtgtga caaggtggtc ttgtcacaca accaagggct 840 960 ggctctttga ccagatgag cotcaccoto cattititga ggtatatogg aacagtgaat cagtgacco gatacgaagg ccaggigact ccigaaggea citicatiga igigeggace atiggeeget titgetaiga teacetgatg gacgetactt tattgetttt tetteagace rgasatetat gagtaceagg getgeeagge ageagaggae etaetgeagg gasatectg tecastgges atgaceageg gteagtgast ateeggggee tgtcaacgtt gtetteecca actteacagt gcgtaaattc ggaacgccgg ccatcagaat

sgatgacetg eteaetgigt cagetgitti eceigaggia cagegggaca gicagacagg 1020 catggccaat ccetttaggg atcettteat caattecete aaacaceggt tgetggtata 1080 cggcagaac aggatggtag tgcaatggcc aagaggcgct tettecagta 1140 ctgcggcage tgcgaatgtg gaaaatgcag ettetggatg aaaaccacet 1200 steagatgag ettttggage tetttgagaa ettetgtgae etttttegta atgetaecet 1380 geacagigaa giicagiiic ceigcicage iiciageaac aaiiiigeaa ggeagaicea 1440 gegeeggtte aaagacacta ttataaatge caagtatgga gggcacacag aggcagtacg 1500 cegetgetg ggteagetee ceateagtge teagtettae ageggtagee cetatetgga 1560 ttigtetete tteagitatg atgacaagig ggiatetigte aiggagegge ceaagaetig 1620 iggagatcac ccaatcaggt tctatgcccg ggactcgggc ctgctcaagt ttgagatcca 1680 ggcggggtta ctgggccgcc ccatcaacca cacagtgcga cgccttgttg ccttcacctt 1740 caccettit gageettieg etattietgi geagaggaet aatgeigagi aigiigicaa 1800 caagactitg ccacccacti atctcagigg actccaaagc aaaagciccc gactactagc 1920 tetgitagit ceageciget ataccicaga igggagaga ceagagagat gagigaggi 1980 ggctcaacct aatggaattt ttaaattgta tacaatactg ctactgattg ttataatatc 2040 ctettgegtt tteeetgigg gaatgeecag cattaattaa gteeattica tittigetit 2100 actitignati igatignigi gaagatgaaa gnattagani titatoooci teatginani 2160 atacatcett tecatttage teataageae ggetatettt ttaagagaaa aataaageea 2280 egtattttc atacttaaaa aaaaaaaaa aaaaaaagg ccacatgtgc tcgagctgca 2340 tottoggcat tatggtttgc atotgaaagc agttaaatot tgtttactga tgagaatgac 2220 aggatgtagt aacactgcga gtcacagatc catcacaggc atciticiti giggigiaca ataiggigac gacagaggig atigcigigi tigagaatac cttccatatg cgacactgct gcacgtaggt gcctcaccag agccagatta tctggtcttc ggicgcgcc gctagactag ic 2362 tacactagtg gtttatcaag

<210> 49

<211> 1865

<212> DNA

PCT/JP01/01631

(213> Homo sapiens

aacaaatgtt 180 tctagatttt 120 300 420 480 attigicigo igigaatcai aatciigaaa iiictaatca 540 atcttctcta 600 99 720 28 taattigca cigittiggg accecatita agaatgeiga attitgeeaa ctaagaagta 840 gcaaatgca atttaaaaag taaatttgag cattctgtat taaatatgtg cagttattat 900 acatgaaga aacgcagtgt gtcgggctgt aatattacca tatttgctgt catgttctcc 950 atctcagtg ctgggaaatc accatgtgga aaccaagcaa acgtgttgtg catcagccgg 1020 ttgagtttg ttcaatatca aagctgaaaa ctagcgaggt ctgctgtact gcttattgaa 1080 statigigat tatitiagge atigaticit acaaaatata tacigiaaca giatacitig 1140 iacagattta aattitatit gaaaaaatga aataaagtag gcaaaagaat aaagatgiit 1200 attitteatg tgaetgtata atcagateag tettitigtit eagigetiti igggggaagg 1260 ttaggactca 1320 ctcatactag 1380 gaacctagcc atcatgttga agagaaggga aaccttttcc caaagatcat gctccattct 1560 aattootoga goactgttgg cotactggtt ttgagotttt tgtgtataca caatcocaaa atctatgtg aaatcagact tattttaaat gtgcttctta tttactgtgt gtggtccctg atttacactt gctagaccca gcaccactta taaatttagt acactgttca tattaagtta tattctgatg taagattaac tttattaaag aatgtaaaca cttatgggaa aacaaataaa gtataaagaa gacaattett tteattgaaa gaataggtat gttgttgata tagaatatca cttccaaaa gtatgacagt atgttatgtg ttaaaaattt taacacagct gacatggttg tgctctgttt gaaagtctaa cttactgta aatattgtaa gattgtaata ctgtcgatat tttattaacc ttaggactaa tatatattac atagaattgt tetttaatat ttacaagtta atccttattg gagatgtgcc aatatacagt satggeetee ctatectgge atactgggte atttaaaaaa ttetetggtg tggaaacttt tacttatget tatgaattgg etgeaageat taagtgtget aggittgett attittaaaa aggaateetg etgtgaaagg tgaaacattt taatgacaat tagttaaaat cgatcttgga tttttttttt ttttgatagg ccttcagaa agatgtatat agaactctat cttctatttt attttaaggt tggaagaaa ttttaaaaaa atttttatag tacagtttgt aaaacaatat taaatggacc tetttgagt tgctgacag taatgtttc atactgtgt sattttagt agtttgtaaa gttggaata aagaatggtc gactttggt

catggaaggt tittigitit cigicagita caataaaaa aatgiaatia tcaiggatac 1620 atactagtta tacatactta tggggtacat gtaacatttt gaaacaagcg tacaatgtac 1680 gattaaatc aggatgattg gggtatccat cacctgaagt atgtataatt tcttcgtttt 1740 taattccact cttagttatt tgaaatatat aataaattat ttttaatagt 1800 aaaaaaaaaa aaggccacat gtgctcgagc tgcaggtcgc ggccgctaga 1860 aggaacattc taaaaaaaa

<210> 50

<211> 3457

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

120 gractstigs cctactggga gctgaggccc gcgtcgatcc igggtiggag gaggiggcgg 60 360 agtacatigt gcagcagaga gaagaccaga tgttgtagaa aatcagccag atgctgcctc 420 teteatetae attageteag attatgtatt tgatggaaca aateeacett acagagagag 540 099720 teaacttaat giggatgett eigggaatit agcaaaggaa geageigeig iiggageati 480 agacatacca getecectaa attigiatgg caaaacaaaa ttagaiggag aaaaggeigt 600 tgcggcgtga agacggcggg catggtgggg cgggagaaag agctctctat eastotgitg gaitctaatg cagitcatca catcaitcai gaititicago cocaigitat gaataatigg catgcagitg gcigiggiti cagaagagca agaccaaaai tigaacaggi gaaagtgetg tgactgttat gtttgataaa gtgeagttea geaacaagte aattteagea cotggagaac aatctaggag ctgctgtttt gaggattect attctgtatg gggaagttga attectgagt cetgtettag ctaataggag gtcaaagatg tggccactgt cgaaggtoog etttgtettt tecatgettg aacttteaca getgtaettg gagtgttaet tggcagagct gtacacaaag gttaacatcc ggaggaggaa ctagcagaga agagaatgct ggtaagaagg gateactgge ageagaggtt ceceacat gtcggctggt ggttctggtt actggtgcca ctgggcttct cccgggagct ccgctgaggc acactttgtt aaagctcgaa agcaaacatg

WO 01/66733

tagtttaga atattaatag gatgaccaca gttttttaat atatgagaat tatattttgt 1260 atatataac atgacaatat ttaagaaagt ttagctcaac ttgaaaaatg gttctattaa 1320 1680 1740 1800 taggagacca aacaaaagta gtttacatat 960 ttititgitg tagcitggga taattaaaaa tactcattaa atigtacigt titcataaaa 1380 ittigtaatg etitittata tieceactaa itaagtaaaa tiggageett iiittgaiit 1440 aaaaattet taaggiitaa attetagaaa tigetetiit aagigiitig etaagagtai 1500. ttgattttag atatcttgtg gagacctttc cagaaaaga gggttgcctt 1560 aggiccaitg ciaiggiáta taitaitgci gigitgggia acticaitic icagiactaa 1860 tcaaagigaa citigciigi aigciggcig ticatagigc tactiticic taaattaica 1920 tetgtagaga agatcatgag tattgaagtt tgtagaaat gtattattgt cttgatcatg 1980 ggtttatttt tccagggatg atcaaatcag atttcttaca ctaagagcaa 2040 caaatataaa acctcaaaat gggcaggcac aatggctcat gcctgtaatc 2100 gagactagec 2160 tttetttaa agattaetga cagecetgte etaggageae aacgteegag aaatgeteag 2340 strgactget ceaaattgga gacettggge attggecaae gaacaceatt tegaattgga 2400 itcaaagaat cactitiggcc titccicati gacaagagat ggagacaaac ggictiticat 2460 asgccctcaa aatatagcct ttcacttact tttgattttt ttgtgtttat 2280 agittaitt gigiiggit ciiittiit itaaaigaaa agiaiagiai giggcaciii 2520 taaagaaca aaggaaatag titigtatga giactitaat igigacicit aggaictitc 2580 aggtaaatga tgetettgea etagtgaaat tgtetaaaga aactaaaggg cagteatgee 2640 aggittitt aagaagatac tettiggggg eigggegtga iggeteacae eigtaateee gcacatttg aaaaagttgg tattaaatat aatatccata caaagaaaga tgagactgat taagtaaget ttttggteaa acetatteta eteageteaa gatecateaa ttaagggaae geetteaac etececagea gteacttaag acetgtaagt acatggetgt aaaaacettt aaaaaaggtc caattgcaga tttgaattta taagtatgaa atggcatgtg aaacttcaaa ccaggaattt tacatattta tgctcttctg ttttattgca.aagtgttagg tattgtgtca tcgttcttag tecettgage catctctgtt taaaaatata caaaagtgct tttttaaaac aaaaatatta gggaggctga cgcaggagga aacagatgac sctatagate ccateattte gaccttattt scactgtatt catgaagaat ctattgaatt tctggcaatg agggagatet ggtaggaat tagtteetg cttcactgg aagttgaa acaggcattt aaataagtag tgggcaatgg agggggaca ccascacttt

3000 catgiatitt tittctaggc aaacaitgaa igcaaacgig tattititta atataaatat 3120 ataactgtcc ttttcatccc atgttgccgc taagtgatat ttcatatgtg tggttatact 3180 tigtitigcag taatititit tittateati tigtitigtee tigetaaaet iggagitiga 2700 gtatagtaaa ttatgateet taaatattig agagteagga tgaageagat eigeiggiaga 2760 gaaatigite attetegtaa ectecatati ticaggatii tigaagetgi 2820 cagettgatg ceteetgett ttatagcagt ttatggggag caettgaaag agegtgtgta 3060 cataataatg ggcettgtaa gtetttteae catteatgaa taataataaa tatgtaetge 3240 tetaaactaa itgitettit giigetitaa tiittaaaaa itacatieti eigaigiaae 3360 itgigataca tacaaaagaa tatagiitaa taigiatiga aataaaacac aataaaatia 3420 tgaccttttc atgttgatta ttttaaattg tgtgaaatag tataaaaatc attggtgttc tcagatcaaa atgtttgaag aaaggaactt tatttttgca agttacgtac agtttttatg cttgagatat ttcaacatgt tatgtatatt ggaacttcta iggiatgiaa igcitagiti totigiatii acticititi tiaaatgiaa ggaccaaaci acacttaaaa aaaaaaaaaa aaaggccaca tgtgctc 3457 attatttgct ttgcctgagc

(210> 51

<211> 2158

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

ttgcattaaa 60 240 300 aataaacgag getgtgtgta aacttacgtg taggaaacag gttaagetgt tetgeeetgt 420 agcacagete acaaggaaga agtggataaa acagtgteet cagagcagee agggaateet aaccetgae gatetteagt gaggeattig gtacteeaae etgtigigee tiageeetiga secceagtet gigaggigen taiggietta getaataggi eagigggaaa agggagaaat tagaceteca egitgiacit ceagittegi caigitatgg tgagaaatat cactgttggc ctactggata tttcatttag tgatgtatta ttgttattag ccaggittcc tigaggigaa atcigaaagc gcaggaattc atggattagg acaagccaag tettgggggt

tgcatgcaga gagtagtctg aatgctattg ccacagtggt tttattttta ttgtgtgatg 480 96 tgcctctcac 1020 iggigaggic caccititici gcaatitiga gcacagicca aggretigga aaagettigt 1080 ttettgagte teteaaataa gaacaacaac attagetttt etgggaggge caatggetgt 1140 1320 1440 ggcatggatg ctttctcaga ggtactttcc ccctaagctt taggcacgtc 1200 setetegaca tattigitic aggagetice ecaceteta caacitatig gaggataaa 1500 1800 itgicciaai giitictici ggigiiitia accaigaaai ciiagaccig gagiagaiii 1560 ggttaccaaa tagcttaagg agagagaca taatatttga tttatgtaag atccaggaaa 1620 cttccagatg ttgctaatgg aggtatctca tgacctagag 1740 egcatcaga etteatgage tiggagaaca igeaggiget etteigaeet ettageigti 1980 gtcaggttt ctatgaccag gcaggtgtta ccagcactaa tgtttaggga ttcagctata 2040 tttagette atttttatga teettttttt tteeageetg ggeaacaaga gegaaactgt 2100 ccaattttt tetttgacta ttgacteact attttataat gcateettet tagtaaacag aagtaactgt ttaatgaaaa tgaagtattt tagtctgaat teacgeetge eteggeetee caaaatgetg ccatatgcca atttttttct gattacagg tgtgagccac cacgcccggc cttctctgta ttttcttgaa gtttgctgag taaaaattag ctgtggcctg ttctgctttg gtccagtgct ttcctcatga tttagactct ggatgaaggt aaaacgattg ctagggagtt gttcagcgtc rgaggaaagg cacggigcca tgagcigigc ticcagccag accitatiaa citicacaat ttttgagatg attgaagtge ctcaaaaaaa aaaaaaaaa aggccacatg tgctcgagct gcaggtcgcg gccgctag 2158 ttttacttgg aacctgtggc atgcagagag aataatgaaa agtatttgta tttctattta tteettaaa accetgagtt etetgeaaga agaaggatga tgaettatgg acctcactct atgacaaagg scotgeatet ggtatgatge cetetetggt tttaceacet ttagteatea ttaaattee teagetgaga aatgagagat gtacagataa tgagacaeae tgtgatgtaa .tccttctggc tgctgctgtc atcctgtgtc tccaaatcca cggccattat ggaattttgc atttttattg naagacgaac ctgtggccga gcacgggggc agaaaagacg ttataatgca atgaaaatga cttctatttc gaagtgcagg gtttcaggcc tggctgtggg ccagctctgc tttgagaaag taactgttta aaataaaaat ttatcaagaa cagtggtttt actcactatt taggittact gagcagcttc aaagagacaa taaccatatg tetttatgea gtatttctat sctattgcca ttgactattg aaacagaag gctgtgatgg tgaccatttc gttttgaag gcaataatg agaccatgge acaaaaccag

<210> 25

<211> 2142

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

geactgitgg cetactggat taaaattaga aaagtigige etiteteaag aigigeneae 60 agtcagttgc aaaaccaaat tigggattga tctccigatt cciggiciga taigttaicc 120 180 240 300 360 420 540 480 909 99 720 780 840 agaaacatat gtcattgaat gtaattaagg ttatatgaag attatcagaa aaattgcacc 1140 asaatgigat castastage tittictigg tigatigict ctaagcatec titccaasti 1200 stagiigaaa aciiiiggaa aaataaiiia agaciagaaa itaggaaiic iicaggiiaa 1080 atgicaatac igitcigcaa agitiiggaga aaaactaaaa gaigtatacc aagaaatcca 1260 gaacagaaag atagaggtca tttctatgca gagaaaaaca aatgagctgt asatgitcig caiggitige igocaicigi citaaageic aaiciggaci gcacagaaaa riggaaigga agicactata tictaacccc aacigigata tattaigigc tittiggaigc gracactet ggggetgea gttteettat tggataaaat caatgttgga aactaagate ccaggitacc ttaagiccic tigiccaata iccgigiggi tgttttgtaa agetttgtea caaaatattt agacagggca cottgaaget ecctgaagat tigeteagte aacticacat ggettitiga aatttaatae ttaaaacaca aagttttcaa tggtaatgat agatggacca tgtggacagg gttggagaac aacagtaaac attgcttttg gaagaagaaa attataaagc tttgtgatcc ctgatatcca gttccetttc ttttgttaga cttgctgtat tttatgtttg ataaaggata tetgacatec ttgtggagca ttaaagctgt ttgtttgttg tatatggaaa attttgaga gttagtaget aacaaaggcc caaaaatcta atataaactc agaattcttc tctaggcata agctgcattt gttatttccc gagctataga aggattcagt aaattgtgaa agcatttggg gggactgctg ggagggettg taagageeta ctacatgtct asatgetete ctacaacaga tattctgttg attactccat gtcattgcag cctaggaatt ttcaatgatg agtattgatt tcctttattt atgacaagat gattetggee ctttaaccag agcccctgta

1680 aaagtteate attgtgagge ateactacag tittataatt tititeaetg agtetiiete 1380 antttaatat taaagggett ttaagattta tectecatgt gaaatttggg getttatatt 1440 ctataggect ttettgaaaa tecaaattte atatgaaaaa etagaaaact gatgttggga 1500 gctggtaca tigtaattta acctcctatt tttcctgaaa agtcactctt tagactaaaa 1320 tteteagga gettaatata aatitettet giittaiiit atetaggeat iittaiiggaa 1740 tgtactiga titgatitic igacictici atgagaaigg cilittacii gtaagitica 1800 tcaaattga cattttgata gtataacaca ttaatgaaat tcctagaaca gaggctatgt 1860 ctttgaaaa aaaatattga cagagtacac taaagggaca ttttaaagtg catttgattt 1920 ttttgcagc ttgataacat atttggtgat gtttggtagc tcccaaagct atactttcca 1980 gtaacatgtc cagatgagat ttgacaatgt tgcaatacat ctttccatat ctagatttat 2040 gcagictatg aaaaccacaa aacictiate teccagecta 2100 gggtgatata caagcattta atogitetea tecteaatea geigacataa aacaatieti iggagieeaa tgaattcagt gaagtgtacc agttgacagc aagtcattct caccagaga tggctgttga acttttaata gtttctgaaa ataaaataat scaaaaaaaa aaaaaaaaag gccacatgtg ctcgagctgc ag 2142 taagttettg attatttgtg gtatgcaaat

<210> 53

<211> 846

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

gennngnnnn gngnngnntt tnnnngggcc cgnatceteg ageaetgntg geetaetggg 60 taactgcage 120 egageagagg gigegaaggi gegggiget gigeetegea geaggaggga geeceggeig 240 eccececa etecetett ggeeetegga gegeageace eggeggaeaa geggeggae 300 ggeatteggg ttagggteeg tgeteteege etgegeeagg acagggtgaa gtggtegggg 180 gccaggacgc ggcgagcaag atctctcgtg gaagaggaag accaacacat gaaattgtcc 360 agtageteag etectattee tgggaageet ggaaegggga ettitgaaaa

540 99 780 cttggaggea gcgaaatggg ecteteatee eatttgeagt etteeaagge aggaeetaea 420 cgcatctita ccaagcaata cccacagitc igiggigita cagggciiig accagciicg 480 igigcataga gicaigaigg caicigciag igatiacitic aaggciaigi icacagaaig 600 720 840 acttgaagga tigcitiigig aigigaccci gaigccaggi gacacagaig aigciticco aaagaacaag atttaatgig cattaaacit caiggigiga gcaaagicgg ictaaggaaa actitaacaa cigigitnaa tiiggcoggn tigcaaanac tacaaaicta tcaagacacc gtgttcccaa attattgatt tcatttatac tgcaaagctt tctcctaata tggacaacct entetgtaaa. caatttccta cagattctgc cagttttgga aaccggggtc tggaanctgc accgnn 846

<210> 54

<211> 836

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

ggntgnnnnt gggetttttt tggnetttga cattaaaagt ttttattggn cacaaaaaga 60 taaaacatgg aagttgaatt tactgagcaa aagcagctct ccaggtgaag ctgctatact 120 540 9 999 ttgtgctana tanccttatg anctgagtat acagantaca tatnatatgc nagttncctc 180 aacagcaaag gagaaggagt agaatacagt ttttgaagat aaaatctggt caagtgacaa 240 attitgtige teasasitte tagecettat ceacetaast tetgtatggt tetacatata 300 380 420 480 720 tataagtaga gggttcatgc tgctttttaa attaatatta gtgaatttaa gctacttctc ctgtgtgtct aggaaacttt gtgttctcaa tgcacccaca cagtcaagtg ggttgacaga tatgicaaaa atacnitatg aaaagaggga ggiagcicai gcgagtiggc aaccititgi ttgatgtgcc actcaatttt taaaaaaatt atatttgaca atgigcatac tgaattccca ttttaatgga agctgctttt tggaagaatt tgtgtatgtg tatgtatgta tacacacttt aaaaacacca aaccettgtt gtaatggtto cigitcaago angcigcoto cottigacai cotacagica aagaigaaan tcacatttct tgcattcagt ctttttaatt tatgtgcatg

PCT/JP01/01631

sggaaactit tacnigaage ctaniggage acaagiigia canitacaai aaiccaccii 780 caacttggct tatggggntt acnaangtaa ggatgncaaa taccttacac caatan 836

<210> 55

<211> 3415

<212> DNA

<213> Homo sapiens

400> 55

240 getecatgte cetageggea aactteecag agaaagtgae atggaacaet 120 300 360 420 efittetti ecceeagat ateaecatgg teetteaage tteagagate ttagetaaga 480 etetgaact ggtgeategg cgactgagge atggeagtag tagetaecet ecegteattt 540 seagecettt gatgeecaag ggggetaett gttttgagtg taacataaca tteaataatt 600 cagatggcta 660 840 cccaccactg 720 780 096 sggaaagtga cccaaataag actacctgtg aagcttgcaa cattaccttc agccggcacg 1020 aaacatacat ggtccacaaa cagtattact gtgctacacg ccacgacct ccactgaaga 1080 ggtctgcttc caacaaagtg cctgccatgc agagaaccat gcgcacacgc aagcgcagaa 1140 ageactgitg geetactggt teggetteea gacteagagg gagttattge cttattgacc agaagcgaac gagetggaca eteatetee agtteageet aatattggge ettettteee tgtgggeeet tteetatete cagoctacaa ccaagacttg gagaatccac ttagtggatg ctctgacaca accagagata iggataatta tetagtgeac aaaaageatt attgeageag eegatggeag gigicagaaa agaigceiga ageiiigagi tttaattggg gccctctagc tgctgatcct atgacaaaat taatggaaaa cctgttgatg tgaaaaatcc cagtgtcccc aggecatga caaggacttt tecacteaaa etaagaaget etecacetee agettacage cagecacaga cgaaccagag aagcttttct tacacaaaaa taaagtctga aagatgegag ctgctcattc ctgtcttaga ctcttctca atgcagacta aattetteea ctcaacccag aactgaagac ccaaaaggcc gttccctagt ttetteaac atettgeate aaagactcag cataaacctt gaatteeteg agcaccagga aaataaca ctccaagtgc agteceaga ıgtgtgagaa

ttettgacgt agccaacete aataateett gtacetecae teaagaacee acagaagge 1260 agatgtatga gatgtgccta cctgagcagg aacaaaggcc tccactggtt cagcagagat 1200 taggagagtg ctaccaccca agatgtgata tetttccagg aattgtetet aaacaettgg 1320 aaacttetet gacgateaac aagtgtgtte cagttteeaa atgtgataet acteatteea 1380 gigiticcig cciagagaig gacgigcca iagaictcag caaaaagigi itaictcagi 1440 gaccacgtet eccasasge tgetggaeta teacgagtge aetgtgtgea 1500 gaaaactatc tggcccacaa gcagaatttc tgcccggtta 1560 ggaatitgaa gcagcettee eccaatggaa acttatitte ateceaceta gcaaceetge 1740 aaggettgaa ggtetttagt gaagetgete ageteattge tacaaaagaa gaaaacagae 1800 atitgitict iccacaatge cittacectg gageaataaa gaaageaaaa ggageegaee 1860 agetitetee atattatgga ateaageeaa gigattatat iteiggitet etigteatee 1920 ataacactga catcgagcaa agcagaaatg cagaaaatga atctcctaaa ggccaggctt 1980 cctcaaatgg gtgtgctgcg ctgaagaaag attctctgcc attgttgccc aaaaatcgag 2040 ittgeegget atgigatate cagiteaaca acctiteaaa cittataact cacaagaagt 2340 agtigiciag tatagcaaaa ggigigaatg giiccagcca ggciccaacc agigggaaat 2280 ittatigete ateacatgea geagaacaig teaaaigaac taactaaaca teagteacet 2400 tiggiateag igitiagiai gitgitetaa eeagteeaga aaaaaaata ageigitiga 2460 attacatetg ggcaateagg agataattea ttatggetga gttgaagaet taaggtgtaa 2520 2640 aattaattta 2580 ctaaaatata 2820 actigcaaag aigtictaaa tacacaigci ataagiicge citaagaiit caaticiigg 2880 gegaacgaaa cageectgat gteagetaeg aaagaageat aataaaatgt gagaaaaatg agtgaatggt ggactgaaac aagatgagag acctgctgcc aacccacagc aagagaacat ttcccagaat cctcagcacg aagacgacca caaatctcc tcgtggatct ctgagaaccc attagetgec aatgagaatg teteaceagg agttecetea geagaggaac ctttatatta cactgtatag agtgtttccg ttteattaca gtecattagt aaagtgtatt attggtgeea tttteaaaa tatttaaaaa atatggtttg ctigigiate tigatititi ettatatget gitgeagata taigtatatg tagaaatagc tggacggcaa agtattcata gctgtggtta tgttattttt tgtgtagcac aaaagcattt ctgcacatca gcgtaatgac ctgggtcaac taatgttatt gtatagttat tagettttaa agaaaatagt cacaatacag caataaggta gaatggtaat agatcagttt aagtcatttg

PCT/JP01/01631

staatcagge tetgitigea etitatatit tageagatae agtetettag teactagget 2940 tigicattigt atgragetgt atgitteegt ecattitett aateetgaae etgratgita 3000 tettgtatag tacttgtatt ttettteget gatgeagete 3060 estictasat igaaaccita aacticaatgi tgiaagtatg aatttaatti atatataaga 3240 ctatttaaa tataagagta gcaatactgc acctggtgat cacaaagata atgttctact 3300 ctgatagaa ataattictc aacaaatgti gitactatgc atgtatatgg atggaataaa 3360 gaacaaaatt actggaagca gtattgtaag taatgaggta gtattaatca gttttatctt ttgaaaggca attecagatt gttggaaaaa aaaaaaaaa aaggecacat gtgetegage tgeag 3415 tataaagaat tgtctcaatt tttaaacctt tgctgttaaa tgcaatactt gcaatttttt aatgaagatg

<210> 56

<211> 1829

(212> DNA

<213> Homo sapiens

400> 56

aatteeteg ageaetgitg geetaetggg gegeagggeg igiacagege egeegegete 60 ttctcgctca cggtcagcct ggacgacagg aactcctcgc gctacgtcat ccgcattgac 120 agagagacc cigiaccicg cicaggaiga ggacagigag 180 tcagcctcct gggtgcagac 240 agcagctggc tgtacaacaa ggctgctaga ggtgttcatg gagcgagtgc agagatectg caagtggage figicagagt atgacgacet acggegagat gteageteea gggcagctgc agaagatcac cccccacttg cggtggaagt tcaccctgcc cagcatacag agaaggeeea caggatgggc aagateetgg sctgtggaac

stgtegeage teatecgete cacacceae egggteetge acaactacet ggtgtggege 540 tegtegteg tectgagtga acacetgtee eegecattee gtgaggeaet geacgagetg 600 aggaggact teteagagga agaggaggtg gtgetgetgg egacagacta catgeagcag

sactsgatss acgregagae cagggetget getegggeca agetecagta catgatggtg 660 atggtcggct acceggactt cetgetgaaa eccgatgetg tggacaagga gtatgagttt 720

cteteagtta agaagatteg geaggagtg gacaagteea egtggetget ceeceacag 840 gegicteaatg cetactatet acceaacaag aaceagatgg tgtteceege gggeateetg 900 saggiccaig agaagaccia ciicaagaac aictigaaca gcaiccgcii cagcaiccag 780 cageceacee tgtacgacee tgaetteeca cagtetetea actacggggg categgeace 960 atcattggac atgagctgac ccacggctac gacgactggg ggggccagta tgaccgctca 1020 gggaacctgc tgcactggtg gacggaggcc tcctacagcc gcttcctgcg aaaggctgag 1080 gtctacaacc agcgggtgaa cgggaaacac 1140 cgcctatcag 1200 teccagtitg aggagtitgg ceggetite cactgiecea aggacteace catgaaceet 1440 aagtgggtge gggageaegg eccagagege ceaetteece ggeteaagta cacacatgae 1260 eagetettet teattgeett tgeecagaae tggtgeatea ageggeggte geagteeate 1320 taccigcagg igcigaciga caagcaigce crigageact acagggiget gggeagigtg 1380 goccacaagt gitcegigig gigagecigg cigcocgece geacgeece acigeceeg 1500 cacgaatcac etectgeigg etacegggge aggeatgeac ceggigeeag eccegeietg 1560 ccetccagga cccggtccgc ctgctgcccc tcacttcagg 1620 cccagatte tgetetaagg gggccagace etetgccagg etggattgta cgggcccae 1740 cttcgctgtg ttcttgctgc aaagtctggt caataaatca ctgcactgtt aaaaaaaaa 1800 agcagggtga ggotggactt tggggggctg tgagggaaat atactggggt acgettgggg agaacatege agatatggge ggeeteaage tggeetacea anaaaaggcc acatgtgctc gagctgcag 1829 tgcatcgtcc gtctctatga caacttcact gccttccage agggcctgg ggcaccacct

<210> 57

300

caacatcact

ggtgacgctg ccagatette

<211> 778

<212> DNA

420 480

<213> Homo sapiens

<400> 57

cctgnnagan antaccnggc acacanaaac acccaaanaa aattttaacn cnnaanattn 60 nenceence anggggnutt aaaaaannan etnneeecce eccanaaaca neancaaaac 120

WO 01/66733

420 scattecnat catteaconn aaaacanaac anconteace aacanaanne acaaanacan 480 nectannann acennaenae ennaceceae anaeannaae aacecaeaaa tanneenaea 540 nccasanchn thnennanca nanaacceae anachnneas anenceesas aacaaancac annccaccaa aaaaacntan tacnnnaaan acancaaatc nacnannca nnannentea enacaannne aaegnanten caaaanaeee eeneaannn nanaannaea ccacaacana nnaaaaacnan aacnantaac anaaaaanac naaaaanaan accccaatcn caccacaaa cacnncacaa nncccccana atnncaccet cacencacaa acaaacnace nacacatnan naancancen caaancenaa naaaanceaa cacnaaanaa cnataaacca aanatacaaa accacaaaac aaanannaan aaaaaaanca aaaccancnn aatnacaaac aaaacncg 778 cacnaanaac acaacaccan acccaaanna acacennten enacaaance acaeganaae aacaactaan caaacnaaac cnaacacaac

<210> 58

<211> 753

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

itgaaattac etitgggtet tataateagt atacetetae teaggaatgt geaaatgatt 300 egacgetagt acceptetgt atgacagtaa ggntttttt ttttcttett 360 aaagaaaata tecetagtea gaaataaact gacaaattta catteteete 420 480 agatecatat caatacagea catteaatet ggecaaaaat taatgattae 540 caageengta tggatgetge aattteaaga gagatgtatg taceatggtt agagentttg 600 ctctagctgt taaaacattt cctttttgga tcacaatagc taaaggccat cagagaggta atactaaact gtgcatttgc totacaaag tiggiticca igitigiata aaagciccga cigatitiat giatitigci gtaaataaaa taacattatt caaaacgtga attagctata gacatacaat cctagatcaa casataagaa tatgasttgt ataaaagctc atattccaat aagcagtggt gcctingtag tatacagca ccttcaggc ttctaaatgg tettaaaaaa acaattacnt tctaaaact

naatgcacta tectacagea gtetggttgg tnaatteang naetttntga geeangggaa 660 aaaaaagtaa cctggttggt tgaaggettg ganaateaag ggtganaent ntnattengn 720 inggengett tgggeeeeat taaaaaggee ggg 753

<210> 59

<211> 766

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

gaacaganac acaanaggca aanancanca cnngaaaaat thnttccaan acacagacnc 60 240 300 ccacacngag 120 360 , anagacagge aangaccaac caaagaaagg enchaaggea nnegnaacna engggaanna 420 савендинан ааасплусса аусандуппс аспаавадва спппсасава впувавапуу 480 540 900 99 naacagccaa cnccacacat engecaaaaa agagcaagne ateaaggcaa geagneaega eteaanaete eenagetgea gaaaaccaan ggngncagnn ggaacagggn aacacacnaa aaaagccaca caaaaaagga nggnacccaa ancecenngg nagaacagna necaceagnn aacnnagnea cnaanenngn gnnnnngacn nnnggngcaa caaaaaannc ananngngac nnggaccaaa ggaaacaanc gaaagaaann nncacccea nggggggata agennnaagg geetntatga eeeenceace angggngcct naaacaaaaa ncnancengg necennnann ggeaaceagg сасаваакк завазаппав завлакавая вазапалссс aaaaaaanan naanagggn gnaaaacann ccannacnaa aaaaac 766 aagccaggng aaccacccaa agggacgncg ccctcctcn gggaccacac aaggggctgg caaagaaca ccanctacng gnaangcaag

<210> 60

<211> 750

<212> DNA

88/121

(213) Homo sapiens

<400> 60

gcaaatatca gtatttgaaa antnntttcc attacacaga 60 ctgcagtttc 180 tecceageta etgeceetee tetgggatea cacagggatg tegtaacage caactecaca 240 360 taagogoogt ggtoototat gancocatea coccacactg 120 atetgecaa aaaagagcaa gteateaagg egageagtet egacteaaga eteeetaget 300 420 480 900 999 setecaagte cettiggiga agtiggige accigetice iniggeacea ageiggigg 540 22 gragaaaacc aatgttgtca gttgtaacag gttaatatat tatttatgcc acacaaaaa sgaatagtac aggcaatgat cttccaaaga aagctttaag gcatctgnaa cttctgggaa aagtettntg ggaettgnee aanggaacaa gngtetggea ggtcctgntc nggcaccngg gaagtaancg tagcttgnct tttcaggggt tttatcttgc cagcaagctc tactaaagta cttcacagag tgagaaggng cuttintten naanaaaana aaccinnang aaatgtgtgc tgatccaccc gnggnnaann tntnccnttt ccaaaaannc 750 ggaagecagg tnaaaagggn aggaattgt tacagaaaat gggagetttg gggettnang acaaggnnga accetteett cgaaggggct acnttcatan ctccaaagaa agcaccacc tggaaacatt taaggngaa

(210> 61

<211> 756

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

gtittgnaaa aatagconog aaacggigti titaaagtig aggicingaa gacciggiic 60 ggtttetggg aaggtgggte ttttgtgatg tggteeeegg geggtgeaet tgggageeat 120 sgeggggeea ggaeetetgg cagegeaggg atggageeeg eaggtgatga gettgggagg 180 gagtigigg aggitgigit cacateaatg cccagigcic iccccgaggg gcciggitit 240 tetecacag gggegggga agcacacagg ggacagggag gggtgetggg ttetetetee 300

540 480 900 099 720 360 catteceeag etgeageeae gagaaacaat ttggagegga accegggete tgaceteeec 420 egggacagg gagegeagee aggitetete tectegggae agggiggige eegiigegig ccetggtete agcegnagee cettecagae teanggggee aaaceaettt teacageeat ggcccaatcc ggggagccgg gcccgcctgt catecteag cettececea gggatgggee gtgagatgaa tgtggteace caggecatet cagaagccag gtgaaagcca cagaccegga ggaagcaggc cttetecetg etceacaag etgteteate aggetgeang tgtteettea eetgaagegt tgtaaccaaa cgtntggcca cactttgntc gactca 756 ggccaaaccg aagggtetat cttcccttct gagcaagggg

(210) 62

<211> 799

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

9 conaaaaacn nnggnaance ttanaanggg gatnneenan nnaaaenagg aaaneeecat 120 180 240 38 360 420 480 540 909 99 20 780 ctttggcaaa aagacccgna aanancanaa tatnaanaaa tttttcaaan acanaattt ananatnann tacccaanna aananaanac nonnntaant acngannaan nanananaaa aacaaaanac ctacacanaa tacnanncaa aagaataccn naaacacnnn nataaanata nccaaaaana aacctnanna nncacaacaa angnnnacaa nannaaaana tunncnanaa actentnana caaaaaaaa ennnnatngn tacanaacan nnannngacn aaaccacnaa cacncaanaa aacncaaacn anannaaann tnatnnnaac aaanaacana gnaatenace anngaacata anaacanaaa enacaaaaca aanaanntaa annactatca cacgencaan actanataca nacaneecaa cacaaantaa caacaaanan nanaaccacn tacnaaaaan cncaanannn aacacataan nantcaaacc nataaaanna aaaacaaanc actennnaac naannnaana ลกลลลลฐทกก accnnccaaa cacnaaaaca anaannacaa anaaaacaca annaaaaaag ncanncnaan acagananaa tnacannnna nnnacacaan aaacgnanan tanccanaan aannaaanna tcaaaanacc ataanantaa aacaaaana canaaanaac

acatacanac ngaaacccg 799

<210> 63

<211> 796

<212> DNA

<213> Homo sapiens

c400> 63

cetaagaaga aagattgaac ecceatitee ttaattatit eaggaataat teteeegaaa 180 480 540 909 22 scotgitggo ciaciggago aaaagaagaa gaagaaggag gigaaggiga agaaggagag 60 gaaccaaag aagcigaaga ggaggagaag aaagtigaag gigcigggga ggaacaagca 120 99 cocatcacca accaaccaac cagttgagtt ccagattcta tgtgaattaa aaattetgag ggaaaaatag teettigaae etteggiggi tageaattaa agaeceigag tiaigigeaa ttgtgctatg caatgtgaat cattcagatg aaaacaccac atgagtaaat gaattcacta atgttaatgt taaacttcat tacttaatta tncaattttt ggatneagta tgeatgatte etggggaaat nttteceaca aaaatttaet gntattaaca tanatagtaa ataangttat cccgaatgat gtattttttg ctgnggttgg asatacctta aagatggcac caatataaag tatatccagt ggctattgcc aaaaagtiga aattitaaca attecaatae tittititett etieaatigg cttaggttgg acattcaatg ggctttctgg ggatctacgg cttgcagagt tctgagatga tatctgtttg tatgagttca ggtccacgct tatgtataat ttatgcagag tgantnaatg ngaaag 796 tcaggtcaac ttacaataa aattteetet aagtcaata scctgtgcat

<210> 64

<211> 821

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

120 180 240 360 420 480 300 540 9 ggtacagttt taaagttact gaaaagtitt gitteigagg agaegeetea teittacaga agecaataca ctgagagect teatagtice aatecattae cateatggea aggaageact tiacetatie ggagaccact tiggiticag gitaaaitaa taacitatag agaicgciaa aaaacaaata ttgaatgaaa ttagctgcaa agcaattgtt tcagaacaaa ggcagaatag cagatagtaa tateatetat atttatteea cateaaatge aagagegtte ttaaetttae gaeagaaagg tgaaatccaa attaccttcc cncttaatca gcatagcaac atatatttaa ctagaaatag gtggtacaaa gggattaagt aactttaaat ggntttttac tattttatta tggcacacag gatagaggat tecattiggn catcaaccca ccgtgtattt gatgcaatgt ccaaccagtc aagctatcat cagaattncg cttaacaacc cagagoaatg teaatgtaac atacaagent ttttaaaagg tgacctcang gattnnngcn acatgttttc nnnggantgg g 821 teteaagea tecagetatt ttaccatgta teattacttg gggetgnage tgtttgagac ntgggattac tttgagggac accaagtaat agettgeate actcataatt tagagacatg ttttttctta atacatgggg gcagaaatgt tettaettea atattccag ccctaagtg gtaccattaa

<210> 65

<211> 738

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

tagtaaataa gagganttia agteteaan nttiggteag agataaacte agacatgee 120 tegtaatatee gaagteteta titataceaa etettatett cacgecaceg tgaattetea 180 teggeataag gaggaaaaga gatggeacea agagggaaaa aaatetggtg gtgtaattig 240 geatetteat taagcaagee atgageaget tgtgaaatge tteattiatg gggeegeeag 300

91/121

teggagaga gaggegttet cacaatgeet tgaaaatggg aactttgeat cetttaaatt 360 tttccaaact gacttagttt gtttaccttg aatttetggg atggggcaaa tgtgacette 420 tatggaaaga aggaagaaag tetgaceete 480 teetttgaa taataggace agcacettte ceagtgggce tttaatggca tetgaatgtn 720 ccaangncct tttctcttgc gataaccttt tatgcctacc ncaagatcaa ggttcaccac gatagiccat tggttccagc cataccacae egitgetita igageatiet titggiaagg gcccacgttt ccagatttgg aggaagatga ggctgggctg acgctgggcc naaagggaaa ccacctt 738 gataggcaaa atgetatagg tctgggcact tgnttttaa

<210> 66

<211> 745

<212> DNA

<213> Homo sapiens

:400> 66

ctacgcata ggcatgtgcg tactgggcca taatgcaaaa cttgtcatct tttgctctag 60 ittacagitg cagaagitga nggncactat tctaggnnat acciggitga ttaticcigg 120 geagacata cagatatiga aactgettta cagcagigta igatgatiti aacagiatca 180 aatgttcact tttgctttca actatcctac aattttcatt aacttttcag 240 ttcatcttgt gctatcaaaa aaatgttctg ccagttgcat 300 agcaactcca cagatgagga 360 gtaatggcag agctgaggtc 420 gtatetgtet agaggtgeag anateteeat cagaggactc tggccagccc caaattgttt ttaccttccc tatgeeteat tgagteetta aataccttg ggtgggctc

cattagcttc 480 gtcaatgtgc tttcaataaa tigaacaaat gcatatgigg aatggettta ccattigcaa aaattagggt cacaataggt ggatggttca tggcttagaa acttacctgg

cagitaatat tacacattca cetategate caceceacae tgeaatgaga acaggggtaa 600 natatatgea gactgnacec ttecactgat aggaaaaaat cancacgate ataactetge 660 stigggattt cigcatgcia ciacagciin ccaggaangn ccaaagciit actitgaati 720 aacgctgaac ttggtttaat tgggg 745

<210> 67

<211> 739

(212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

tnaaacccc ctgctgttaa gacttgacat tcaatatttt ttgatcacat tcttttttat 60 agettageta nnggeaacat tigigneat ataaatigea aaagaagett tetegngtae 120 stacatitit aasagctiga aatigatgig aactittaaa aacacgtagg atcigtatia 180 240 8 360 420 480 540 900 99 20 cattctacat ctcaaaacaa atttaattaa agtgaatatc attccagtat atacaatatg cctaagaccc agaattggca cactgattta ctagttgaaa atataacagt attcaccaaa agagaatgaa attacagtat ttcttaattt actgnaatgt tgagaggaga cttggttgat taaattaatg tttaacaggt aaaatatcaa agtggccatt aaaaacagag ttgacttttc accattgctg gttttetggt gagacatgtg gaaaggaagg acaggtggac ttttcaacta actagetete taaaggatct togtatatga ctactatctt cttggattat gattittaa taagatcete aantetiitg gneinagnia cetaietgie caanggiaag catatgetta ateactaana enggtanate etgeenttaa naacettatn aaceaaatne aacaattcaa ggacentan ggtacaaaa 739 tactttttgg acattatatc attatgaatt catctttgta cttcaatgta ctggtcctac

<210> 68

<211> 747

540

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

PCT/JP01/01631

aaaacctcca gnaatatttt cacactacct tctattttaa agttcacact tttnattcca 60 gagcagggna iggicaggce ngggigggei ecceneete teeeetigge nniggiaace 120 Eggacteage etgettteet atecatecee teagtagetg teaceatgea 180 totgtttett etaccactaa etecatgtet gaetgeaagt gaaaggaaca 240 cctttgggtt ttaaggagtt tattgctaat ctgtaaaaca gaaagagaca 300 ccaattgtgt 360 420 480 namantitic magcataigt manigctact mataccamat mattacacct igitititit 600 aasccggasc tettaaanat gnetetacaa aanttitiga ainggaangg etgnaigete 660 naaaaaattn aaaacactac tgganaaaaa aggictongg aaggngaiga aanconinac 720 ggaatcaagg ggattatcaa nacattgnta gaataaatta atcttactgg atatatanca aaggagtetg ggcaagtact gggaaagete tgaacetgtg geanaaceae tgatagetgt ggagetatte gcctaaactt acaattgaag cctctgcttt atagctctta gcacacctct casataagaa aatgactttt atagggaaga attggaacnt tnatnantta aatnggg 747 atgacaaaat actggcccca ggttacccct gaageceaaa ggagataagc

(210> 69

<211> 726

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

intetgicce agnetgitga tettaaaact agitgaitta aagagitiit tigeacatea 60 iticaattat attigigaac tiagaaaggi aacttacaat ctaaccagcc atcatatcat 120 gctagatatc tcaatagtag actgaataca aagctaattt tttttacatg 180 cagactigct ccactatgtg 240 atttttcca aaaaatatgt 300 360 420 atttaaatga aattttgcac attctatgga aaatggtttc tggtaaactg agaaggatat 480 agtagacaaa gcatttactg atacatatgt taagcatatt tttgggggaa agtgctgctg atatgataca cacaaactgg aatgaaagaa tagtttgatt acatgctatg agcactccag gaaacactat gttaaagtat agataacatt tcacacttgg tatttcttgg atcctatcag tcaatattgg ttgctaaaac gattatatat

taaaataagt ggettittie igggetacea itaitiggitg attietetti geaagigiai 540 agaaecigie ataeatteat galaaggage actgaaaaat tacteatica aattineeci 600 gggeaecigiaa ggeaaaatat iggeeggitg ggatticaan ggeaagtgae gaegeaatit 660 eeticeagte agaececeea gneececitg eigggaeatg gggangeana aagteeetig 720 aecate 726

(210> 70

<211> 854

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

180 accecetea aattttgna aaacaaceen eaganneena aaanaaggga acaaananan 60 canacanaaa attttaaaa nntcancaan ggnncnncnt atncnagnng ggcnnttana 120 naaannancc atacantnnc aaaaaannan nttaacnata anataananc accancaccc 240 caaaaannaa aaaatcanan 300 360 420 entinacasa caazanasac aaannacaac aanntanaca acacnacaca acacacaanc 480 annanaanaa aacccanene aaaannnaca aennacaaac naaneeacna aaaaanaeea 540 ccanacneae enanaanace enaanaacaa acancaaaen ennntenaa nanceaaace 600 пасвпсавав свпаспавап псававпапп вавпавсвас пасаспасва павспасвся 660 teacaatace anacanacaa ceacanatan neannenaca, caacaacnan neeaaenna 720 8 cencacache anaachacht aaceancaca enachhacae cananaanat 840 annecanasa acenecece asacacasca caseasane enanasasce ansecessane acacnneene aancaaenea cacacetnne enaanaaaan aanaceanae nnaanenaaa aaaaccnnca acnaacacca anancnccac nactccnaaa aacccaaccc acnnaacaan nanaacaaaa acaaaantaa cancanccca acaannncac canaaaacna aanacancna ссвавссвся caencecane anen 854 accnnacacc caaaacaac cnnnancnac tanaatacaa

WO 01/66733

<210> 71

<211> 728

<212> DNA

<213> Homo sapiens

c400> 71

itgitgeect actgggetgg eggeagtgae aggaggegeg aaccegeage gettaeegeg 60 egegeegea ceatggagee egeegtgteg etggeegtgt gegegetget etteetgetg 120 eggtgegee tgaaggget ggagtteget tatettegat atetactact aegtgegege 180 300 tiggitgitg ticaagetea geagegetee gegeetgeae gageagegeg igegggaeat 240 ceteggeteg etcaetetet cactacetet egggaagtae aagaagacae acaaaaacat 360 480 egigtigeet gagetigatg acctacagig gggggetiga teaiggggeae aggeategaa 540 steateatee cacaagtacg geetgiteea acacateige acigeitacg ageiggieet 600 setgatggea gettigigeg atgeactieg teegaaaact canacetggt etatgeegta 660 sectggiest igigggasst ggggitnetg gigggesgit ganateegga inateesige 720 ccagaagcag gigcgggaat ggaaggagca gggiagcaag acciicaigi gcacggggcg aaacagattg teegtgtgga scettggtg accatgggce aggtgactge cetgetgace tecattgget ggactetece ctgatggaca ttctggaagt ggacaccaag caagaaan 728 catgatcaac

<210> 72

<211> 740

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

aattgcantc cettittinca ggccetitina titaaacaga agcagcggcc ccacagccac 60

240 300 ggggacatgt ettecagaca gtagacacag tgeetgtgge tgtaagagee tgacagggaa 120 gatteatgee ttteteettg geececatga ceaaagaaga aaataaaaat eacaeaceat 180 360 420 540 480 9 gneaecgiee caaiggeita aggitggang etteaeigge aaacaaigge aeiggitaae 660 720 gccaaagaaa ciggctacaa ttctgattct aaagaaaacc ttcatgcagc caagaaactc tegataagge tggattttgg gtatatgact aanggegaca gaagetgetg geatettntg ccatccaaaa ccatcacatg gatggccagg gacaggactg gctacaaaaa tegageaaca taaceggagg gigigatice aaaataceit cetticeaag eccegggiig tagetteggg taaceattta tntacageaa gtagaateat eagttttgae tgggeaagga acactgocae acceatetee acceetecet tteagtaata tecaagtatt catcettetg aggggagage cttactctga tactttccac atgcactgcc cactggcatc acteagetea ceatgetaag aagactgeet ettteeagge aagattttae ageneatggg tetteettta 740 agggetetgg aagtttaact aaagccatga

<210> 73

<211> 761

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

180 240 cactgttggc ctactggaac ttgtaacaca gaattgaact gatactagtt tccttgcctt 60 aaattaatta tatgtcatcc caagggtctc tgttaattct gctttgccaa gcaataatga 120 agetttataa atetttataa atteagttae aacaaaggag aggateetae 300 ccatgccatc aggigtitige aagigacage igiagigigi igccicaaai 360 aataccaagt tataaataat accaagtaat tatcaactca ctcccaaatt taataagata 420 ccaasgtcca aaaggttact taggagtagt cttccgtggg ggaagataaa tttattaaag 480 agteatgtae tgatettttt ettgggattt ttttteettt eccagaaaaa aaaattattt 540 natcigggit iggiatiaga agiatiticai aatitiggit iiitatitag giiiccicca catcigiasa gigatigati aaattagagg aggogigtag aataaatccc aatcccatig caactggcag accattagag

ggigaciga icaatigiaa acaatitici iccitacita caaatcaicc gicagaaaaa 600 iaaaagtgga etteetttet aageattaca attageetgg geaagaagtg ttatgattgg 660 actttttggg atttgggtga aatggctttt gaaaagaaag 720 innatggata gnattaataa ctactitgga tangctintg c 761 aagccggctt cttattcttt

<210> 74

<211> 783

<212> DNA

<213> Homo sapiens

nnnttigigg cettititit titititet titeaateat agteacteig 60 setssgacts sssgaaaaga accatticca aggssgtgig ticcctiig teggstgigg 240 aggetgata etatgeatgt ggagetgage agegggetgg getgtetggg aggttggeag 300 360 cettecatee tggtgeegea etgacaacea agaegeecag cetgetgetg tgggeteage 420 tcatgtcaac aaggcagaaa 480 gtgacgggag gaggagacag 540 909 gigaaaget ggggteecae tetigggeet gggaetitge etteettaat tiaaceteag 660 tatggagtan gnacettetg naaccaacca gggneattae tggnaaaggg tggtnaaget 720 888 gcataaacag acaaatccaa ctacaactca acagggtgca gatgggggggg aacagacage atggetteca ctacaagcta gggtgcaagt gggggacagc gggactgtgg gcctgccctg ggtgccttgc ggaactgana gggaaating gacatignga cctitnataa ggggtinngc nntgatiggc inttacggna 780 ttggatgaat acaggaaggg gccaggcett etcaggggaa agggetetet cagtgccctg gctcacatct geaggeaac atctatgtat atgttcagct gctccagcag ggaaccgaat cagatcatga gattcgtggt gagggtccag cacctagggt cacagctgaa gngnnggnnn gtgaatccaa

<210> 75

99/121

(211> 761

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 75

8 180 geatittaag gaaaatgiti iggetiiite ataatittai giettaeagi aiggaattai 240 aatacgaaaa tetttatatg agttttgget tettggtatt tgtaettatt caggggaaaa 300 agictiticga tiactiatic cictatagag citaatitici igagaaatic aacagicati 360 itcaccagca taatittate ttaaggaata actaatagga aaagteaget taattattta 420 aggecetagt ttetacatat aatatatteg atagaaatga aaatetgeeg tggaattaac 480 taataagtag taacaataaa cttcatattt agaatgcaaa gtctataaag aataatttta 540 909 999 cctcggcact gttggcctac tggatgaata aaacactctt tggtggtgac tgaggcatca ttagaaggee cagacgattt ceactattea cageatttee tttteteaga aggaetettt atatttccat gtaaatctag atctttggag caattaagat ggaattacaa tttctaggga ccagtttaaa aagtggtatt tttaaaacat ttgaaaccaa taataatatt tggaaggaga atgectanea aggaecaaae cattanattt aaaaateaaa ttgattttgc aagatgcaaa tccatacttt tgatctatgg egattette atacgeteat agteceatat gggaatttgg g 761 tttcaatcag catgatecte aatateaact gtctggttaa

<210> 76

<211> 788

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

gngnntgnnn nnnttinggg cettititit tittitigag tetgaaaati ceatitatta 60 asacacatac attgtccatg tgggatgaaa atgtgcacat cacattcagg ttttcctgct 120 ttaacatttc tgtagttctc tctttgaaac acacactcca cagatcttat ataggaaaaa 180 PCT/JP01/01631

<210> 77

<211> 738

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

ctactggnat gaaaaggatg agcaaggaga aatgeeceaa aggagattga eeeggeggg 60 agegeteaag ggeageggat tigtigtigt tgetgittie ettigtigggi 120 cttcttcttt ttttttttt 180 ccactccctc 300 cttteetge tecatiggit cettaagaaa tgetatatit igigagigea ageiggeiig 360 sgagccctc tcttgtgtaa atgtccccca tgtttctgaa aagtgctgta agtttaagtc 420 ceteacece cageactgee caaacagggg ccaagtgege eccaatteea agaatgaagg 480 cagagegaca acagtgegga caccegget getageceae ggtgaaceeg geggggttge 540 ccaccagitg cgaaagcccc ciitcinaag gagcacgcgg accicggigg agaicincaa 600 ctctgtattt atttggggga getegtttae gigtiggaaa aaccaagigg ettiggggit tegecetate gcgacttgga ctttttagat agaagtgact gtgtggttgg tctctgaggt aaactctcca tgatttccag tgctggcggg gtttggtgct

tgangcitaa aggaaccaa ggcctcggcc gggttggggn ttggcctcan tgcattggac 660 ccctggtntt ttccctgaag gctggctcgc gtggccggcn cgggtggtgg gccttccggt 720 tcttgcccna ggaccaat 738

<210> 78

<211> 785

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

gnntgnnnn nttttgtggc ctttatttga atccttttn ttttttcttt tttttttt 60 titititit tititittag ggccagcgin igggciccat itgaicaggn cagcnittai 120 engnaacatt tacaactggt ceingggeag gaacegggag ggccaccace 180 240 300 360 420 gractitica aaaacaiggg ggacaitiac acaagagagg gcicccaag ccagciigna 540 gaattggggc gcacttggcc cctgtttggg cagtgctngg ggtgagggga ctaaactaca 480 cinacaaaat atagcatiin tiaaggaacc aatggagcng gaaagaaagg gantgggata 600 tgggcgaaac cccaaagccc ttgggttttt caacacgtna acnagcnaat tcagattccc 660 caaateetta nagaceaace cacaginnet iiittiiaaa aagaaaaan nnanggaana 720 atncaaatec ettggaaagt tttgggaate aaceeceaa neeennnang gaaaaeeggn 780 eeeen cagcettnag gggananage agegegteea atgenetgng cctcactgga natctncacc getttaccgn gggetnncan coggggtgte cneactgttg tegetntgee tteattnttg Beceede gaggneecge gigeteeein aggaaagggg getiingeaa eiggngggea ctcctttaag aggccctggg cacgegagee aaccegeeeg cgcggccgcc tagtaggaag gacasacccc

<210> 79

<211> 774

WO 01/66733

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

asasacteas tgitgactgi cccgigictg cigcatitas asgeteatig igaticiate 180 360 420 540 009 480 22 nnngagggng gntgnnttcc tttntgaatc ctttgcctgt cggcctactg gcagataaag cettatgetg eccaceagee cactaaatgt attaaatace tgtetetatg tagettatgt stettgetat gecaatgeet tatgttatgg tgteatgtat ataggeeatg gtacaaagt atataattgc ttattttcat tgccaatgta gacctgcctg attittiaac igittitica ggctigiaai aaataicigi gicataicta gactgicaac igcitacica acaictagic agaaaaggic igaggcagig caataacgci ittagicaaa eiggeicaci giiggagica ittacaicig igiaticiii accgiaaata gcctactaac aaactaaaga ggtgaattti ccatcctnaa aagtgacctg ctacccgagg tecantites asaggeatet tastitasti tigetecasa atinasasig ggtgneteca aacttacetn tgtagaettt taaaggecag cattgggggg gaag 774 aggetattgt taattcagtt taaaagtgtt tttcaccact atcatgtgta aaataaaggg acattagete ttteactage aaaaggatgt atacattgag ctgattttcc gaacatcta gaatggtgtc cacctgnctg tgaaatagt catagtcaaa

<210> 80

<211> 784

<212> DNA

<213> Homo sapiens

gnagiggitn naitiggigg cettititga nnnccettin tittinitt teatitacae 60 attiatitic tatcicgcit attetaccag actgamatgg agaacaatge cagemattit 120 stagacattt tgacataaag taaacaagta ttttgatgtt gaacaattgt acagactact 180 acatgcatat aggtatgctg attggtgcag aaatattgag ttgatcaaca aaactattaa 240

iacgaaatca cattteettt ttatggagtt aaaatgeage agatatggga acattgatae 300 nancaccatt anatggcaga annaggcatt giaginacga igcaggaigg acagcignac 360 420 caaatagaat gaaagaaagc atgitgaggc aggigaatga gactagacaa caagacitaa 480 ceactiatgt ttaagcitic attgagagit tgnattaaaa giatitcaac atggiataaa 540 taatgctatt atgtgtgtgg ccaggatagg ataattcaat tgngaattca 600 99 cctagaaatc taataccntg tttacttaaa aaingggaaa tggttactta ccatttccat 780 agga asacacgagt atgctsactc statcctgtc tacasasctg asatasgasc attttgtatg aatactgatg gggcttcttt ttcctgnagc attcagagca .tcatagacta gintgnaaan cettitaaac eetggaggit atnaaaggea ataatgetin atgegaetgi taaataatga gaagaaatgo

<210> 81

<211> 782

<212> DNA

<213> Homo sapiens

gnnnnnntn gnnnnnnt tggannnet tgageaetgt tggeetaetg gtttaatete 60 attitctect aaagtiette tetteaatat gatetgeaaa gggitgaaag igeigteete 120 canaccagge gtangaangt ggttacagat aangeangta antecattan aganganatg 180 ggaagatetg ttgtgtgcet tatetgacee ageattateg etggagggga agtgettata 240 360 ceteatectt tigaggiete tietgatect teaggggeea getteiete gieceaiggn 540 480 egitgeeta tgeigatece etacatggat etteggicae etteateaet ettacetggg·600 tagictette eiggnetita tecaagicaa etiegetiet geangaaige eignetigna 660 gggaaggaag agaagtttgg teaattgatg eagteteagt atgatgaeag etggtgaett cotgagggtt atteateaca ctteageagg gtgatgtttt caaageetge gtgtgaceat agagggccag cettececet gteactecte tgttetecag egettteaa ataaaaetga aateegtete totoagagta tocootgooa goodcatoot toactgotoa goagtoacot

WO 01/66733 PCT/JP01/01631

acettaagte ettetggtee eetettaaaa eactggetat teteetggga ngeagtaatt 720 eegtagtnn attgeatent ttgnaaeneg ttttgattaa tgeeegtggt tteeetanaa 780 et 782

<210> 82

<211> 788

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 82

sunggggtun nttggtggcc tttttgannn cetttetgac tgenttteat taactteett 60 300 360 assacectt ttetttigg tessatgaes estetgaest ttettiggtt tettgasset 120 cetacaceca cettecaett attagacaat tacetatagg gactetaetg atactagtgg 180 settggggag gtccccaaat gctggtggga ccctgatccc ggcaggtgtc caggctcttg 240 480 lacaccaaac gtaggtattc teggaattca tggtgetggt cacetaggac etegtgatat 540 geteattaac atggtaagte acteattaac ateceaagte acaagtgaet tangatgtta 600 scanacacat cacgaggec taagtgaate ctagtcanat teageaceat gttgggteen 660 cetttaagea titgaaacig niateiggai titititit taaaaacaeg titigginig 780 scaccgitit aagaaggaat tcaaggatga gitaggcaac agiggaagta cagagatita aggeggacte aagagageae ggggtggaat catccatttt ctigggetta accagetigg gecatgeece gggtittinaa ggateigate aageeaaag ttatgtgttt ctttagccaa aagggtggaa atttcttaga attgtgatgc aaaagtacac actcaagaaa gggggagtgt gctgctacct gggatttggg acttatgaaa attectggga tgcagget 788 catgectaag taacaacggg

<210> 83

<211> 780

<212> DNA

105/121

WO 01/66733

<213> Homo sapiens

PCT/JP01/01631

<400> 83

gnnnnnttn nnnnnnnnt tggannncct tgngcactgt tggcctactg ggatcctgtt 60 240 8 360 tgacattttt atggetgtat tigtaaacit aaacacacca gigtetgite tigatgeagt 120 ggatteceat 180 ataaagcaac ggctcctgtt aaatggtatc tcctttctga ggctcctact aaaagtcatt 420 estracetaa acttatgtge ttaacaggea atgettetea gaccacaaag cagaaagaag 480 asgaaaaget eetgaetaaa teagggetgg gettagaeag agttgatetg tagaatatet 540 ttaaaggaga gatgttaact ttetgeacta tteceagect etgeteetee tgetaecete 600 ttecetteet eteteettea ettnacecae aatettgaaa aactinetit etettetgng 660 ttatcaccag ataggcaagt ttatgaccaa acaagagagt actggcttta aacatcatig gccagatcca tittcaaigg nciggatici titaatiicc titcaaciig aaagaaactg gacattaggc actatgnggt gggtactgcc ctantggtca agtgcctctt 780 ttcatcagtc agggtgtccg attggtccta gaacttccaa aggctgcttg tcatagaagc cattgcatct gtggcattta gatgagttaa gtgcctgggg agtccctcaa aaggttaaag tcatattttc tcccacttgg caagtccttt cattggaatc tgctatttag tectetaace

<210> 84

<211> 792

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

fangnngnnn nntiggigge ettitititt teenttitt tittititee titagteitt 60 taatgitage ettitaatat titeeaataa gigetiteaa eteageaata taeatateat 120 getiteetea tiattaitiga teeateaata aatataeaaa aaceagagga aggitiget 180 etgaaaagte aaagtaacaa taacagnggi eatigtacag cacaagaatg aacaatggge 240 tattetitiga aaacteaaaa caaatgatti acacaaagae atatettataa cataaaggig 300

WO 01/66733

cetetetee tactectetg atataacagt attgaatgaa tgttggetae aaaateaatt 420 480 nctettttga tttttcacte 540 satggaccat gttattctta ttcttaagta cattttgctt ttccagataa gtcaaatgtt 360 ggtagneaaa etgggentte caaagtteee eeettgaaat caagggagtg ggaatecate 780 ggttctgcta gaaaagccaa caagaaaat ttacttttat aaaatggccg tttacaattg tggtgggcct atcattggna ctiggigitg ttatgaatci caatataaaa ctittiggaaa ggattcgaag atgtcttttg acacaaaaga aataattaaa naaganccag tttaaatgac ttaacccaag tcacctgnaa tgctttgcna tetteaggag cttgaaatat ttaagggaag tacatcttta gctcttaagg tantteett aa 792 ttctaccagg agagctaatt

<210> 85

<211> 787

<212> DNA

<213> Homo sapiens

c400> 85

ingunguggg gnnttnnnnt tgnatteett nageaetgtt ggeetaetgg gaattaeaea 60 cetetigit ettaaaaaag caagigiett tegigiigga ggacaaaate ecctaceati 120 getactaaga gateteaaat attagtettt gteeggaeee tteeatagta 180 cactitages etgagactga gecagetigg gggteaggta ggtagaceet gttagggaca 240 gagectagtg gtaaatecaa gagaaatgat ectatecaaa getgatteae aaaceeaege 300 ggggccttgc 360 420 480 ccaccaggaa 600 tectetttgn 660 aacttgggtt 720 ttgaccacta ataattttt aagteggget aggtagctag cggaccatta ctagatggag ttcagctgaa cctggcaaca tcacgattta agctaagggt gggangctaa cgaagtctac anatcangga attggttana atgggattgg cantcettta antanagatg ctctgctgga agaagggaaa ctgnctagga gtgaataggt atgcacaaaa ttccgtgggc tcagacagga gccgagggac acgagcatca acccagtacc tctaggcatt cttagagcaa tagcccattt caaactgtct ttetteteag etttatgaag ttcacgttgt tcacctgaca caaggtctac ccatatctgg cagaccaatt

caagnccaat gggaattatt ttgggttggn ancanaacan cangnacctt naaaatntta 780

agccaag 787

<210> 86

<211> 789

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

gnngngnnn nnttggtggc ctttttttt tnccnttttt tttttttt tttatgtata 60 aacaggtacc agttttgatt ttatttaatc atttcataca ttaacataca tgacacatca 120 88 240 300 360 420 480 900 99 catcacagtt ccagaaggaa gggggaccat ggccaagaga agccctaaat gacagaagct 540 720 aaatgagaaa tgcacagttt aaccgttcaa cagctggcct tacttcaaaa gaacactata tteatattaa acatttacag netttecate taactttaca catgtectaa atcattttee ageacticic acatagaagi ctagitiige icittaaaai caccaicigi aicaccecta ttccaagaac tgattatctg acactagtga accagcacta aaggctgtag gatgtgacta aactcaaatc ggtgaccaga cttttnccag tttattacaa cattaaaacc aagtccccca aaccttctga aacatcgtta gcaaggagct actgntttcc cccacctaaa gcagtetega segngngggg acattaacat caaaaactac tgngngnaac ttgagaaagn ctgattaaag tttcttaaac atggtttggg gcatgacaca ctntggaagt ggtgaactgg tacacanttg gaggecace ettegecaeg tgaagagge cagecacae gggtttcccc aattacatgc gectgeetee atteaatggt ttetaaact cagctccaga tengggtgg 789 gtagacgega gacatccaag

<210> 87

<211> 766

<212> DNA

108/121

PCT/JP01/01631

<213> Homo sapiens

<400> 87

aggitatggg atgataaacc caatcctgaa gccctaagtg acagttcaga gcgtcttttc 120 gcagacttag aagatggctt taatttccaa 180 360 420 540 480 aaatacgago agtgnatgaa gatattgagg gagoacaato caaatacgga otgaatagto 660 tetgagecee agtitgteea gitaatggag gatteaagee aagaacagit 720 cactgtinge ctactggett titticagec caggggeecg gegeacgaaa eetgiitggg tacagggtgc cattgaagac aggettaaag ttecagitea teatacaigg gganaceaig aaitetataa eiteagiaga gagtatttaa cacactctaa acttaacact aagtttctag aagatcagat tgtcatcatc tgagaccat gccttcagaa gattattatg cttatcattt tgnaccattc cctaaattcc gggtcatttt actigatgca tatgactiga gigtctiggg ccgiggatca gictictica tggaataatg aaagcagcat gccctgttgt gtccttcagc ttggagatat catcgatgga ataatgcac agtataatgc atccaaaaag tccctagaac ttgttatgga catgttcaag aactgggtga atgaaggcta ccattcintg acccaancaa gaaaag 766 cagacatagt cttcttcact tgttcaattt tcatcgcaga ggcgatacta tectttggeg ctcaaggact ggaaccagge

<210> 88

<211> 785

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

gaanncettt ngantttnt actaaacaat gagacagagg attittattt tittgittag 60 cacaaagete attitetate aagitaaaat aaattagaet aacaatggaa 120 180 aacteettet aggitgaegt ggiatacace aaaaggatee teagagiage caccateatg 300 ttetigiaat teataatiet atetggaact etgeetetee etiteaacat cattitgica ggatagacat gaacigigcc aaaggciigg cigiciggag cigiticaat ggctctttct gagggacaa

iagotegict tegotegasto cincatiasa otegacaaac tegegoteaa aaagtootig 540 ggigtgacca gcaaagaaac acaccacaca ctcaigagac caaaigacig ccagggcaic 360 ictgiagite caggicagge acacatigic agaggicgice gggtaaatgg gaagatgget 420 sacaatcacc accttttctt ggtttgtgtc agagaatgtt agcacttcat tcaaccagtt 480 aggactattc aagttccgta tttggatggg ctcctcaata tcttcataca ctggtcggat 600 ttiggagaaa actgatecae geceaagaca ettaaageat atgeateaag taaaatgaae 660 ccgenatita gggaatggic caaaatggat agccitaata aanctitiga aagcattggg 720 cttaaggatg atgincaatc iggacctiti anaaactiaa gggitaaani taaaaggggg 780 giaan

<210> 89

<211> 717

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

gggcactgtt ggcctactgg tatagttcat gacctggact ttctgtactc ttggaagctg 60 180 360 aggaggeete tagtgaacae etttatetee atgteeetet tagageecag 120 leagateage cattgtgatt caccatttgt caggetetea ggtttaacaa aacetactat 240 caccatcatc cttcaacagc cacagtctga attgagccaa cattttttt tctttgagaa 300 taactagtta tatagettee agacatgagg gagacateaa acagggatgg aagcaacee 540 asggatatge aagaagggea tgatgaace cetteetetg geaggagaae aaggeeaace 600 99 aagteatega tageagettt teeteaaatg tgtgaeteet caggggetaa aetgetetta 420 gettagaatt atgetttaet agagatetag cagataagtg ggttaateae taceateetg 480 ataggcattt tccagaattc ctcatgtcac ctagttcaat ttccattaac agaagiggac iggggcacaa cittiagici gaggggagci agiggaaatc tagacaatag aagggacaga otggaaagca cttagatggt taaggaggag aaaggggaac ctttgccagt ccttggcttt tgccaagtca agccagttnt ccgntgcttg naanctntaa cgcagna 717 agagetgeee ggeteettaa

<210> 90

<211> 726

<212> DNA

<213> Homo sapiens

tttnctttt tggtgtttct ctcttttatt tamamacagt gcttcattmc catgtgcama 60 240 300 420 itatacaca tggagagtaa tacaaaaaa taaggaataa aagctaaaga tctaactact 180 acaaagccct gggatgcttc tctggagtta gcagggaaac aggaccctgg gcaagcagct 360 480 540 900 720 aaaagctcan agactcangt aggtcaacct gtcanggaca agtacacttc aacggntntc 660 egacettea caattecage tactigataa taataagagt aacecaatga atactgtatg sgetgaggea gigeteetee tiegeitaga gittataaaa gecageaaca igateaataa gictgaaage tactatacaa tatgaticti aacgagaagg gaagggaati agagacigic tctgggggag gacgggaggg gagagagg gctaggtggt aggiteigtg geatitigag cettgeaaag attiggactg gtaatgeece catgeeceaa aggtaeetgt tttgeeatgg ccctgccatg ttetegettt geagecetae ttaegegtgt nagececaag nttgntteaa etttteacaa acagcatgtt gcatgtaggg atggtccggt cgggtgtcct aggaagtgat sekaeteee agaagaggag cgattacaca agcatcccat ggctggagga caatgggagg

(210> 91

<211> 722

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

ggeactgong gectactgge tteacaatat tetttattte tetgtetetg tetetetete 60 icaagicaga gigiacaaca giaagicaaag tiiggictit giittiggig gaaatcaagi 120 420 taacatgete cacetgttga tatgtttgta agagaaatet catgtatatg cacatatgea 180 aaatgaataa gtcatgttat ttttagaaaa cagaaaagca aataaatgtg tgaatagaat 300 totgtgettg aaacattgaa cattgaatat tgattgaaag gecaccatga 360 gigtgittigg itagigcota ciggotatat aaaatigoti tiggaigigt 540 ttcatgattc cttataaaac gaagacttaa taagtttact tggcagctga tgggcaaagt 600 tttaaaaaaa atcaaatgag ttttttggtt tcctttaagc agttcctggc aatgctttct 660 tttttttat ttcaaacaga tganttttta aaacaatgat tgcatttaga accttcaaga 720 ag 722 gaatticige tettigette teaggaaate tettitetee aatgiaggaa gaacacatta gtgataciti cattitigag aggittacag igggatgcag aaaaaaagaa accigtaaat accactgtgt tcagagaact gtgatagaaa ctaaaagagt ataaaaagat gtgaatggca atgeactgtt actttgaaag

<210> 92

<211> 724

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

tttccctttt ttcggaactg taaggttctt aacttctcca atagtgcacg gctctgaaaa 60 stactitiag aaagcagite caacatitet titeaggeag tiettaagaa igtiggaaig 120 geactgetga egitgeagaa taaataceaa tgacaceaca ageaacitga aaaaatitit 240 aaacagcaca giggicacag ggiaaaaicc agigaaitga ataiaciggg caiittaaii 360 ctacatacac gigcigcatt 420 tgaacaacaa caaaaaaag ttgcttcaac cacagcctgc actctgcatt tggcccgcaa 180 tggactgaca aageteacat tatgeaacae ttaattgagt atatttette acatagagag 300 tgagtttaag acctaaatga accagactca gacacacaga ctgctttcct gocatcatag actaaacaag tatcagtcat gaataaaaca tcaaggtgaa gcagaaaatt gtgcattcct gccatcattg tttataataa actecetact

stataaatat acacategec etteteaaa gtateatgge aaaggeeett acacataata 600 aaactgettg gigeatetet taigggaaga cacagagiac agacageigi getagieeig 660 geteaagagt ceageettta ttaacceaaa gettanggee taageeeett tgacaceaag 720 gaag 724

<210> 93

<211> 758

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

420 540 360 480 8 cactgitgge ctactggaat tatteagitg eggagacetg titgagaaaa aaaactetit ggccctcttc ccatccactg gtattgtctg tggcactgtt ttaaatgaaa gacaattaaa taacctttct taccatett tiggiteigi ggaaatgece tiaataacae ataggatiag gactaaatit ggagatggg taagtttgag caaagagtca gtcaacacag gggaggattt ttgaaatttt gnaatctgta gtgtttcttg atgtttttat itctctaaaa acagtittcc aattcagagt tittaaaaac ctittaaaaa tatagttagt ttcagtggt ttcttttact tttaagtgtt tttacacttg gaagtcagat atctaaaaat anaaatgggc gaccgttttc ctcagtggaa tctaaactct gtttgtggta tggctntggc teatcactag aggaatggt cttttgctat tttaagatct ctactaaaat gttctttctt gggcatttgg agactettgg tetgcaaate tatggtggaa asgettteng gtaaanaage etatgaen 758 ttgttgtctt tttcttagct tatcttaaaa gatcagacag ntttaagnan atcaagtgtt gttttataca ttaaattttt anggaaaata cntggggacc gttcagagca tactggtttn gtettettta tgetttget ctttcactca gaagcatct accnggtccn

<210> 94

<211> 758

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

ccgaaagttt 120 gtatataaaca tacatgaaca tgtctcacca aaacccccaa gctccaaata ttcaaatgaa 180 300 480 900 240 360 420 540 99 220 gatecteceg aattgitcat aaatataaaa cataccitgg aactitgcia tcataticaa tatccigaag tttatttag ggtaaaactt tecateetga attetgteaa caaggtttag ttaetttaaa acteteatta aatageagte teacetataa ageatatatt catataggtt aaaatattet atigetagaa aacetatige teatgittai etaetgataa ageecaaaag tetigaetii agctatggnt ungaagnagt cccttencgn tteannnac cettnatttt gcttttaagt tcactgaggc ttcataacag atgctttttc atttcctatc ggttttgaac ttttttttta attttttgta gagatgggto ttgaactott gggottaago ctgaagtgtt gggattacag gtgtgagcca catgccaggc acattgtaan tggtcaatcc ctintatic anathtaant tggtattacc ggcatattac tacaaaccac inctngntne aganttttgg naantnentt ttneenne 758 ggngcanttt ctatacaggt caggatttta cagginctgg actinnecen agaccaaacc cctcagcctc tcagagaatg acagcacttt ataaagagag attinggana ccttttacna

<210> 95

<211> 747

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

ngagcactgt tggcctactg gtactagagg tgctaagtta gaacactagg cttttattga 60 ggraggitti aatatigata gatgrittit gittiggitig ittritcigg gagagaaigg 120 aggacttaag tagaagtagc tactgataac agactticta gtagcagiti ccactccacg 180 gttaccitti tagittcata giatcititc acaaagiati acaaataagc tagaticicc 240

113/121

480 540 tatiggaaa ticiggaaac cigatacigc aaccigcaai giaggaigti igiatggcai 360 ggtagtatat 600 gaggtaacta tatccttcta agttiggga atgcaagtti gctacattti tagcciggca atattigigi aggtatigco tcttgccaag aaatttataa taaaggtaa tggtgatgtt tattattcta tactttgcat totgtgagag taattttcac gtgagatcca tncccattgn cagataataa atattttgag teggtatttg tactggttaa ctgicttaa gigigagiaa gccicticta aaaatctigi aagacgtctg ttgctaacag ttaactttat cgaatctgca ccttgaaaag ttetetgga eteattttta aaaaatatge nagetttett anaaaggtgt ccccantcca aaaagngcet aaacagetgn aatetta 747 gagaagtgga tcacatacg aagtttatga tttgcctnac

<210> 96

<211> 768

<212> DNA

<213> Homo sapiens

400> 96

intititict ititiaaaaa cccagtagit itatiicaaa giataaaiti caggciigci 60 ggacaaaacc ccactacagg taacacttat acagacacca ctctactata catttaaaaa 120 gasasacae acacaegeae geacaeacae acacaaacet teasaaceet aataasaata 180 sggccacttg ctggagccca gtttgtatta gacattagga aggtcttact tacattgfct 240 attatttac actttcaatt gcaataaaga aaaattagga tgcaagtttc ttacaaagga 300 tittiatatt taatittaaa atggcigata aaatactaaa gccagaatco ccaaaaggig 360 саававсвая 420 acttagctga ctctacaaat 480 aaaaatagta 720 gaaaatgaga aaacaaaaca atttttgngt aggggatgaa ggaattagga caagtctggc acactaacaa acgcttcatg agaattgctg gtccaaaagt taaaaatnat aataattaaa aaaatagggc atttgccagt gacgcattt aaatatgggt ttttaacatg gtaaattatt ggctggctca cctccccatt aaataataaa gaaaagttta ttatcctatt gacctcaaaa вававасава

agggangnag gaatcacaca tegggtttag aggtatttga tattgcaa 768

PCT/JP01/01631

WO 01/66733

<210> 97

<211> 750

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

cgagcactgt tggcctactg gatcgtataa aatcttatgt ggaagccaaa cattaaactg 60 gtanaaatca tttcaggttg agggtgtatg ttggtgggta cgaagtggtt tcagagcttc 120 ceteteagtt tteceagtgt tececaaaga etectaggae aceteggggg ageteaggggg 180 tgaatogtga aatcacceta tetatggget gigtgtecag tigtiggggt gaggtetggg 300 420 480 sagiggggga igcaagiggi ggagggaaig aaaggaggga gggaaatic cagigccica 360 ctectageea aatatateag agettigagg aaaatggget tetggeeagg ceacactegt 540 cettaggaag agetggttea tetgaggaat etttttgtag acaggtgetg gteettgaan 600 ggtangteeg etgagettge gecatanaat geetacacea etggeateet ttagteetge 660 tgaagggang gactaactnc tggnaatttt cgtttggtga tcaataaagg ttggtggatt 720 secesatges geseasetsg aggeecesge etecaesetg cetggtgggg gggtetagae gctgggtcag gctctgagtg acagecatig aagagaagee ageeteceagg aaatitetee ageatgacig ggeateetet gctccccggg ggcaagtgcc acctggataa ttctacanna 750 teccestaga tggcacetgg teatteacce

<210> 98

<211> 760

<212> DNA

<213> Homo sapiens

WO 01/66733

ittittitni tigigagggg gaccgagtti igciciticc acccaggcig gagtacaaig 60 tigeaatett ggeteactge aaceteegee tgteaggite aagigaitet eetgeeteag 120 ggggtttcac catgttggcc aggttggtct ctaacttctg acctcaagtg 240 agctgagatt acaggcacac aacaccgtgc ccagctaact tctatatttt 180 300 99 cagaaangat aagaaacttg cttaanggta catagatggg gaaggcaagc ttgcangggt 720 gegtgageca tegegeceag gggtaccatg nactttattc ccagagatgt aagnatttt agcccatttg acagatgang aaattgatgc gaaaaaaat aaactggatt aaaaattgta gctgggttgg cagagaggat agcacatgag ctttaattte cagageeett actgngtget ttgtgeaatg agaaaccaag cccgttggtg aatcctaata ataatgggcc 760 tataaaaaat agtggatgct ttccatctac cagtgcacac tcagccctca gtattcttag aggattacag gaggaagggc cttcagcctc tcaaagtgct caatcaacat cccaggggag caggitaggi tigatcagic gattgttett ttcttaaaaa cctcccgagt tagtagaaac cctgtaataa ttatccagca cactattaag atecaecece asaccaaget tnacaacaac

<210> 99

<211> 781

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

cartgttggc ctactggatt aatttactcg cagttgctgc tgctcaggaa gagagacaag 60 gastatitta acagaatcaa ggcatagaag aatcaccatt ttatttgagc ctctaatcag 120 agteagacea gtagagaaat taaataagat tagaaaacte tgtactgaaa getgetgatg 180 cttcaaaaat gaaaacaaga tctcacaact ctcctgtta gttgaaaata tatcaatttg 240 cittgaaagg attcagetge ctagigitge cattactaac ataaacatat ggetcatatt 300 tecatecaga gaaattaatg etaaattggt geetegetaa eateagatae aetgtattat 360 gottaaatat attoagtaaa atgiggaaag gggtattaac aacgacaaca aaaagaigga 420

tcaacatcac agtgagagtg cctagggaaa tcagaaaatt acaatggatt ccctttgat 540 tenaataagt gitgatiite tecaigagit ggitateetg teiagigati igaiggigaa 600 ttittitit eteacaatea eagtigetaa teeagiggga gaigtitgag agagtitigt 480 cttitctaaa taaatagccc titcccitcg gigicggiaa aaaaaaaan nnnnnnnn 660 gecaeatgig cicgaacige aggicgnggn cegitagaci agictaagag 720 aaaaaccttc canacttncc ctgaacctga acnttaaaag gatgccattg gtggtggtaa 780 n 781 авававав

<210> 100

<211> 776

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

240 ttttttttt tttaccgaca ccggaggga aagggctatt tatttagaaa agttcaccat 60 casatcacta gacaggataa acaactcatg gagaaaatca acacttatta caatcaaagg 120 gaatccatt gtaattttet gattteecta ggeactetea etgtgatgtt gaacaaaaet 180 300 360 420 480 540 909 999 720 cteteaaaca teteceaetg gattageaae tgtgattgtg agaaaaaaa aateeatett ttigtigtig tigitaatac ecctitecae attitaciga atatatitaa geataataca tetteetgag cagcageaac tgegagtaaa ttaatecagt aggecaacag getegaggaa getticagia cagagitite taatetiati taatitetet aetggietga etetgatiag aggeteaaat aaaatggnga ttettetatg cettgattet ggtaaaatat teettggete thoughout thtasagnag sagtacant cogtosaggs chansagns aggrandet gcaccaattt agcattaatt tetetggatg gaaatatgag aggeagetga atcettteag ageaaattga agcatcagca etgnggage cagtettigg antignacea ecaceggate egggacegga aanaat 776 agagtigtga gatetigntt teattitiga atgttagtaa tggcaacact gngtatetga tgttagegag actaacaggg ccatatgttt tatattttca

<210> 101

<211> 740

<212> DNA

<213> Homo sapiens

c400> 101

tactgncaga tgaactaggt cagatcectt ggaaagattg aatatagaat 60 etgteettee atattagaca attatnttte aacegaagte 120 caatgeacta gacacegtga ggtgtgeate atctecatec etcacageag cactgaaggg 420 gcattaaata ttccggccat gtaacccgat gccccttctt ggaattcaga gctnccctgc 600 099 ngtaggatag ctttttgggg gtgttttcct ggtttttcca aattgctaca attttaacaa gtcagacaca aaagcccagt cacaaaggtt aaaataacca tcattttgtg agccttttta tatgateat gaatageaaa aagaaagaaa acateactea gaagtgaaga aaagegettg tagatgatat tatteceage atcetattge tatecagagg gaaaggagge ttageceaeg ggetgeaaac attecaatte etttteetga gaiggaegea tgaactetet tggeecaaag gtateattig gettetatea cangetiggea aeggigagaa gtacaeatig gtcacgctca igtaaatati ncagaccata iggcangigg gatticicac ignaaaigaa ctttttattc gaagacteta taccagaate ttagtaagag cacattggct ttggtctata 740 tcaaatagtt actginggee ttaatggca cattttgga aacctgctgg

360

<210> 102

<211> 742

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

tttettttt ettiggaggi caccattet gageiggaaa gitaggaete atiggaigat 60 catgaatnca taagaaggta gaaatcggtg aagggcccac tattaaccta tcatttagaa 120

119/121

accettattt tggtgtteet ttaacaegta ttattgtaca tetaetgtee taggaactga 360 atgatitica igggicatit attaagagic caiggaaaga giictgcaaa gaicciigaa 180 agaaatgcag ctettgceca gteateacet tttaeggttg agaaagttga ageteagaga 240 aattataaac tecaccaagt titgiacagg tiagiagcag agictaaagi cigcigitit 300 geaaattaca ttigtigtit acceeaaet tigatattag gaaagaaaa aacatgtate 420 gaaaggaaga totgittoot tittoatoit tigigoatit goootoitto 480 agittaatgn ticttitita giaacctata ggacatigca ciaggectga 540 aagggtteee 600 99 aagtggggca aaaagtggaa ntttccactg gaagngaatt ttgggctttt 720 ttttggtttt cattttgggc tgcagtgaca agaaagtgat agtttaatgc igagagett etattttaca ttttatttte attggtggnt ttactgggat tcaangggaa ga 742 ttaaaacaac tagnttetta caaaatggta aggagaaaga aaagatggng

<210> 103

480 540

<211> 734

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

ctgtcngcct actgntccac aacagaaaat agactgaatt taaaaaaaatt gatgattatg 60 aaaaatttgg tgatttccag aaatatgagt ttactcgttt aaaatagatg actcagtata 120 tegtgttttt ttttttcca aacaatttat tttagattgc aactagtaga taattgcttt 240 ttaccatgac catttctaat gccagcccca caatatagct gaatcttgcc atcaagctta 360 ctatctaagg aatctcagtc ttcttttcta gtttatgaac tacggtaatt gaaaaaggg 420 gaatttoatg tgataatgtt tttoattagt attoatgato tgatoctaga aatattttto 180 atgittiagg gaaaagaate geitaatiat igiaateeet caaacacaat atiggaacit 300 atttecaaaa gataatigia tigattaate caattieigg giigageata aggiigiaaa 480 catattaaat gatttatget gaactectaa aagettteea geeceacaga getteaatag 600 tiggagatca ticatataaa tigaatacaa agggagaati tititiaagi citititiga

ctttaacagt aggatgagtc tttggttccg ttccatggaa aagctcatgg gctaacattt 720 atgictaatg gagicigaat gecageteta tittiggige itatecagta ggigggaaae 660 atgacttcta atgt 734

<210> 104

<211> 738

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

cettttaaga ggigggict igciataica ceaiggeige agegaiceig gacteaaggg 60 ttteetgagt cagcagttag tttecatgat ttttacetga attetttggt tategggtet 360 thaateigeg tigaggatti agigigiigg gagagieige igeiigigee aaggeiieet 420 getgetecag gecagitiag cagigigace acigeteace ateageigae ggageticag 480 tecetgiget ceagectigt tecceggaea cetgetaagg ceaacageta gataticage 540 acctgiciga ccagaiaccg ticciacaga ggcaictgci actiignaig cacaagciin 600 cacatgitge tataateign tecaatgnee tacteeiigg iggigatiit eineaaiiet 660 tgcaccaccg cacctggctt taaattctcc cttttcctgc ggateetggt gttaateagt gteaataact taattttagt gttttgetet agagtaagaa agtcaaagaa gccaggcaga cctcatagtt castgccag cettecattg geceastgca actggccetg atntgneang incascaggg agtatgcatg agaagatett cttcattgtt tggccccaaa nttttcagat actagaag 738 atttgagctg actaaaggeg tgagataagc gacgacagtg tttgtgtgag. ctagcagcca agtggctggg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/JP01/01631 International application No.

•			in the fields searched	rch terms used)		Relevant to claim No.	1-10	1-10			mational filing date or e application but cited to rrlying the invention
	tional classification and IPC	by classification symbols)	extent that such documents are included i	o of data base and, where practicable, sear 3) , BIOSIS (DIALOG)		propriate, of the relevant passages	of the Coding Sequences The Complete Sequences Which Can Code for Large .997) Vol.4, No.2,	"Multistep carcinogenesis of Molecular Medicine (1999) Vol.36,		See patent family annex.	T later document published after the international filling date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INT.Cl? C12N15/12, C12Q1/68	According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	b. Tracto Statements. Minimud commentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl C12N15/12, C12Q1/68	Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the stells searched	Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where precticable, search terms used) Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeg, WPI (DIALOG) , BIOSIS (DIALOG)	DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Takahiro N et al., "Prediction of the Coding Sequences of Unidentified Human Genes.VII. The Complete Sequences of 100 New CDNA Clones from Brain Which Can Code for Large Proceins in vitro", DNA Res. (1997) Vol.4, No.2, pp.141-150	Takemaga K et al., "Multistep c neurogenic tumors", Molecular N No.4, pp.366-372	·	Further documents are listed in the continuation of Box C.	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular referance
A. CLASS Int.	According to	Minimum de Int.	Documentat	Electronic da Genb	c. Docur	Category*	4	æ		P. P	Special "A" docume conside

date decument which may throw doubts on priority claim(s) or which is eithed to establish the publication date of enceder citation or other special reason (as specifico) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other considered to be of particular relovance earlier document but published on or after the international filling

tiple or theory underlying the invention that relevance; the claimed invention cannot be cannot be considered to involve an inventive

means
document published prior to the insernational filling date but later
than the priority date claimed þ.

document of particular reference, the chimed invention earned considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combined methor of the same pattern kittled in the art document member of the same pattern family Date of mailing of the international search report 29 May, 2001 (29.05.01) * Date of the actual completion of the international search 16 May, 2001 (16.05.01)

Telephone No. Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

Pacsimile No.

BEST AVAILABLE COFT

121/121

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

	_
	3
	9
2	C
:	_
5	_
ē	ĕ
3	벁
ì	3
4	-2
Ī	- 83
2	ă
į	_
į	

Box 1 Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	_
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
Claims Nox: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
 Claims Nos: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 	
 Ctains Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 	T
Box 11 Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet) This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	T
In claims 1 to 8 and 10, inventions relating to 104 nucleic acids oxiginating	
in human neuroblastoma, which are different from each other in base sequence, are described in a single claim.	
At the filing date of the present application, the nucleic acid of an anamana annuaged anamana transfer the present the property of the proper	
oncogene expressed byecifically in neuroblastoms was already publicly known and the relation thereof to the prognostic conditions (benign or acritical)	
of neuroblastoma was also publicly known.	
Such being the case, there is no technical relationship among the claimed inventions involving any "snewis! rechnical feature."	
a are considered as not o	
of unity of invention.	_
I. The sell required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	.0
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
 I As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Noa.: 	p2
 No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Parts of claims 1 to 8 and 10 concerning SEQ ID NO:1. 	
Remark on Protest The additional scarch fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/1SA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

	国際調査報告	国聚出版告与 PCT//P01/01631
A. 発明の属す?	5分野の分類(国際特許分数(IPC)) C12N15/12, C12Q1/68	
B. 関査を行っ 関査を行った扱小 Int.Cl	8. 関連を行った分野 関連を行った投小段資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl' Cl2N15/12, Cl2Q1/68	
最小限度特以外の	最小限度料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの	
国際調査で使用しGenbank	した虹子データペース(データペースの名称、 k/EMBL/DDB』/GeneSeq. W	- スの名称、関対に使用した用語) Seq, WP1 (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)
C. 関連すると 引用文献の	\$≦	
 _	月間文版名 及び一節の節形が関連するときに、その開連する国所 Takahiro N et al., "Prediction of the Coding Sequence Unidentified Human Genes. VII. The Complete Sequences New cDNA Clones from Brain Which Can Code for Large in vitro', DNA Res. (1997) Vol. 4, No. 2, p. 141-150	所の例がが開催するときは、その開進する国外の数分 "Prediction of the Coding Sequences of 1 - 1 0 Genes. VII. The Complete Sequences of 100 om Brain Which Can Code for Large Proteins (1997) Vol. 4, No. 2, p. 141-150
 A tu	Takemasa K et al., "Multistep carcinogenesis of neurogenic tumors", Molecular Medicine (1999)Vol. 36,No. 4, p. 366-372	In 0 neurogenic 1 - 1 0 1 36, No. 4, p. 366-372
□ C猫の焼きに	C編の続きにも文献が列挙されている。	□ パテントファミリーに関する別紙を参照。
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に団連のある文 もの 「E」 国際出版目前の比 以像に公致された 「L」 低光値主張に設 日本しくは他の学 文献(理由を付す 「O」 ロ頃による関示、 「P」 国際出版目が、	* 引用文献のカテゴリー もの 特に団連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの もの にとの 国際出願目 以後に公妾されたもの にし、気を権主処に軽稳を確起する文献又は他の文献の発行 目 ましくは他の答別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す) (の) ロ頭による関示、使用、展示等に言及する文献	の日の後に公安された文献 「丁」国際出版日又は優先日後に公装された文献であって 出版と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 の理解のために引用するもの 「X」等に関連のある文献であって、当該文献の・で発明 のが規模又は過少性がないと考えられるもの 「Y」等に関連のある文献であって、当該文献を他の1以 上の文献との、当業者にとって自引である組合せに よって造歩性がないと考えられるもの
国際調査を充了した日	た目 16.05.01	国原國查報告の発送日 29.05.01
 国際調査機関の名称及びあて先 日本国物許庁(15A 郵便番号100 東京都千代田区段初	/JP) 8915 Ξ784╋349	特許庁等金官 (構成のある職員) 本間 夏子 本間 夏子 電路番号 03-3581-1101 内線 3488

模式PCT/1SA/210 (第2ページ) (1998年7月)

国際開查機告 国際出版報告 PCT/1P01/01631
第1個 的状の範囲の一部の関査ができないときの窓見(第1ページの2の接き) 位前8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際関査報告は次の理由により前状の範囲の一部について作 成しなかった。
1. □ 請求の範囲 は、この国際関変機関が調査をすることを奨しない対象に係るものである。 つまり、
 は次の範囲 は、有意義な国際関査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出版の部分に係るものである。つまり、
3. 🗍 請求の範囲 は、従為請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に 従って記載されていない。
第ロ稿 発明の単一性が欠加しているときの意見 (第1ページの3の続き)
次に述べるようにこの国際出廊に二以上の発明があるとこの国際関党機関は認めた。 開水の範囲請求項1-8,10には、それぞれ異なる塩基酸配列を有する104個のヒト神経芽細胞
脚に由来する狡骸に関する発明が1つの精求項中に記載されている。 そして、本路出題時神経細範圍に特異的に形現されている語道伝子について公知の狡骸が存在 し、神経細胞腫の予後の良不良の関係についても公知である。 ・して、クラームされた毎月の間には「発記な技術的権権」を引き技術的な関係を見いたように
もおない。よって、発明の単一性を描たしていない、内閣をのれる。
1. □ 出版人が必要な追加國金手数料をすべて加悶内に給付したので、この国際國盗報告は、すべての調査可能な精状の範囲について作成した。
- 2. □ 追加関査手数料を要求するまでもなく、すべての関査可能な請求の範囲について関査することができたので、追加関査手数料の兼付を求めなかった。
3. □ 出版人が必要な追加関数年数料を一部のみしか拠間内に掛付しなかったので、この国際関連報告は、手数料の納付のあった状の指来の前限のおについて存成した。
4. 区 出版人が必要な追加関査手数料を指開内に前付しなかったので、この国際関査報告は、貯状の範囲の最初に配載されている発明に保る次の請求の範囲について作成した。
請求項1-8,10における配列番号に関する部分

株式PCT/ISA/210 (第1ページの結果 (1)) (1998年7月)

追加関金年数料の局限の申立てに関する注意□ 追加関金手数料の割付と共に出原人から吳陽申立てがあった。□ 追加関金手数料の割付と共に出原人から吳璐申立てがなかった。

BEST AVAILABLE COPY